

⑫ 公開特許公報 (A)

昭58—83677

⑤Int. Cl.³

C 07 D 215/38

A 61 K 31/495

C 07 D 215/40

識別記号

ABS

庁内整理番号

6675—4C

6675—4C

6675—4C

④公開 昭和58年(1983)5月19日

発明の数 1

審査請求 未請求

(全 50 頁)

⑤カルボスチリル誘導体

②特 願 昭56—181360

②出 願 昭56(1981)11月11日

⑦発 明 者 富永道明

徳島市応神町吉成字轟21番地の
3

⑦発 明 者 楊永雄

徳島市川内町加賀須野463番地
の10

⑦発 明 者 小川英則

徳島市川内町加賀須野463番地
の10

⑦発 明 者 中川量之

徳島市川内町大松774番地の1

⑦出 願 人 大塚製薬株式会社

東京都千代田区神田司町2丁目
9番地

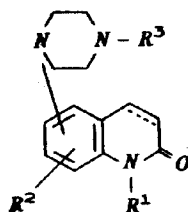
⑦代 理 人 弁理士 三枝英二 外2名

明 細 書

発明の名称 カルボスチリル誘導体

特許請求の範囲

① 一般式



[式中 R^1 は水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基又はフェニル低級アルキル基を示す。 R^2 は水素原子又は低級アルコキシ基を示す。 R^3 は水素原子、低級アルカノイル基、フロイル基、ピリジルカルボニル基、低級アルカンシルボニル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、フェニル環上に置換基として低級アルキル基を有することのあるフェニルシルボニル基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、フェニル低級アルキル基又はフェニル低級アルカノイル基を示す。上記フェニルカルボニル基、フェニル低級アルキル基及びフェニル低級アルカノイル基のフェニル環上には低級アルコキシ基、ハロゲン原子、低級アルキル基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、水酸基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルキルチオ基及び低級アルカノイルオキシ基なる群から選ばれた基を1～3個又は低級アルキレンジオキシ基を置換基として有していてもよい。カルボスチリル骨格の3位と4位との炭素間結合は一重結合又は二重結合を示す。]

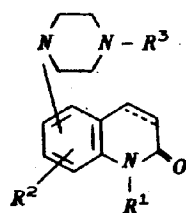
ル基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、フェニル低級アルキル基又はフェニル低級アルカノイル基を示す。上記フェニルカルボニル基、フェニル低級アルキル基及びフェニル低級アルカノイル基のフェニル環上には低級アルコキシ基、ハロゲン原子、低級アルキル基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、水酸基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルキルチオ基及び低級アルカノイルオキシ基なる群から選ばれた基を1～3個又は低級アルキレンジオキシ基を置換基として有していてもよい。カルボスチリル骨格の3位と4位との炭素間結合は一重結合又は二重結合を示す。]

で表わされるカルボスチリル誘導体及びその塩。

発明の詳細な説明

本発明は新規なカルボスチリル誘導体に関する。
本発明のカルボスチリル誘導体は文献未載の新

規化合物であつて、下記一般式で表わされる。



(I)

〔式中 R^1 は水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基又はフェニル低級アルキル基を示す。 R^2 は水素原子又は低級アルコキシ基を示す。 R^3 は水素原子、低級アルカノイル基、フロイル基、ピリジルカルボニル基、低級アルカンスルホニル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、フェニル環上に置換基として低級アルキル基を有することのあるフェニルスルホニル基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、フェニルカルボニル基、フェニル低級アルキル基又はフェニル低級アルカノイル基を示す。上記フェニ

体的には夫々次の通りである。

低級アルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル基等の炭素数1～6の直鎖又は分枝状のアルキル基を例示できる。

低級アルケニル基としては、ビニル、アリル、2-ブテニル、3-ブテニル、1-メチルアリル、2-ペンテニル、2-ヘキセニル基等の炭素数2～6の直鎖又は分枝状のアルケニル基を例示できる。

低級アルキニル基としては、エチニル、2-プロピニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-メチル-2-プロピニル、2-ペンチニル、2-ヘキシニル基等の炭素数2～6の直鎖又は分枝状のアルキニル基を例示できる。

フェニル低級アルキル基としては、ベンジル、2-フェニルエチル、1-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、1,1-

ルカルボニル基、フェニル低級アルキル基及びフェニル低級アルカノイル基のフェニル環上には低級アルコキシ基、ハロゲン原子、低級アルキル基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、水酸基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルキルチオ基及び低級アルカノイルオキシ基なる群から選ばれた基を1～3個又は低級アルキレンジオキシ基を置換基として有していてもよい。カルボスチリル骨格の3位と4位との炭素間結合は一重結合又は二重結合を示す。〕

上記一般式(I)で表わされる本発明の化合物は、心筋の収縮を増加させる作用(陽性変力作用)及び冠血流量増加作用を有し、例えばうつ血性心不全等の心臓疾患の治療のための強心剤として有用である。殊に本発明の化合物は心拍数を増加させないか又はその増加の程度が僅かであるという特徴を有するものである。

上記一般式(I)において示される各基は、より具

ジメチル-2-フェニルエチル、5-フェニルペンチル、6-フェニルヘキシル、2-メチル-3-フェニルプロピル基等のアルキル部分の炭素数が1～6の直鎖又は分枝状のアルキル基であるフェニルアルキル基を例示できる。

低級アルコキシ基としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ基等の炭素数1～6の直鎖又は分枝状のアルコキシ基を例示できる。

低級アルカノイル基としては、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイル、tert-ブチルカルボニル、ヘキサノイル基等の炭素数1～6の直鎖又は分枝状のアルカノイル基を例示できる。

ハロゲン原子としては、弗素、塩素、臭素及び沃素原子を示す。

低級アルキレンジオキシ基としては、メチレン

ジオキシ、エチレンジオキシ、トリメチレンジオキシ基等の炭素数1~4の直鎖又は分枝状のアルキレンジオキシ基を例示できる。

フエニル環上に置換基として低級アルコキシ基、ハロゲン原子、低級アルキル基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、水酸基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルキルチオ基及び低級アルカノイルオキシ基なる群から選ばれた基を1~3個又は低級アルキレンジオキシ基を有するフエニルカルボニル基としては、2-クロルベンソイル、3-クロルベンソイル、4-クロルベンソイル、2-フルオロベンソイル、3-フルオロベンソイル、4-フルオロベンソイル、2-ブロムベンソイル、3-ブロムベンソイル、4-ブロムベンソイル、2-ヨードベンソイル、4-ヨードベンソイル、3,5-ジクロルベンソイル、2,6-ジクロルベンソイル、3,4-ジクロルベンソイル、3,4-ジフルオロベンソイル、3,5-ジブロムベンソイル、

ソイル、2-シアノベンソイル、3-シアノベンソイル、4-シアノベンソイル、2,4-ジシアノベンソイル、3,4-メチレンジオキシベンソイル、3,4-エチレンジオキシベンソイル、2,3-メチレンジオキシベンソイル、3-メチル-4-クロロベンソイル、2-クロル-6-メチルベンソイル、2-メトキシ-3-クロロベンソイル、2-ヒドロキシベンソイル、3-ヒドロキシベンソイル、4-ヒドロキシベンソイル、3,4-ジヒドロキシベンソイル、3,4,5-トリヒドロキシベンソイル、2-ホルミルアミノベンソイル、3-アセチルアミノベンソイル、4-アセチルアミノベンソイル、2-アセチルアミノベンソイル、3-プロピオニルアミノベンソイル、4-ブチリルアミノベンソイル、2-イソブチリルアミノベンソイル、3-ペンタノイルアミノベンソイル、3-tert-ブチルカルボニルアミノベンソイル、4-ヘキサノイルアミノベンソイル、2,6-ジアセチル

3,4,5-トリクロルベンソイル、2-メチルベンソイル、3-メチルベンソイル、4-メチルベンソイル、2-エチルベンソイル、3-エチルベンソイル、4-エチルベンソイル、3-イソプロピルベンソイル、4-ヘキシルベンソイル、3,4-ジメチルベンソイル、2,5-ジメチルベンソイル、3,4,5-トリメチルベンソイル、2-メトキシベンソイル、3-メトキシベンソイル、4-メトキシベンソイル、2-エトキシベンソイル、3-エトキシベンソイル、4-エトキシベンソイル、4-イソプロポキシベンソイル、4-ヘキシルオキシベンソイル、3,4-ジメトキシベンソイル、3,4-ジエトキシベンソイル、3,4,5-トリメトキシベンソイル、2,5-ジメトキシベンソイル、2-ニトロベンソイル、3-ニトロベンソイル、4-ニトロベンソイル、2,4-ジニトロベンソイル、2-アミノベンソイル、3-アミノベンソイル、4-アミノベンソイル、2,4-ジアミノベン

ルアミノベンソイル、2-メチルチオベンソイル、3-メチルチオベンソイル、4-メチルチオベンソイル、2-エチルチオベンソイル、3-エチルチオベンソイル、4-エチルチオベンソイル、3-イソプロピルチオベンソイル、4-ヘキシルチオベンソイル、3,4-ジメチルチオベンソイル、2,5-ジメチルチオベンソイル、3,4,5-トリメチルチオベンソイル、2-ホルミルオキシベンソイル、3-アセチルオキシベンソイル、4-アセチルオキシベンソイル、2-アセチルオキシベンソイル、3-プロピオニルオキシベンソイル、4-ブチリルオキシベンソイル、2-イソブチリルオキシベンソイル、3-ペンタノイルオキシベンソイル、3-tert-ブチリルオキシベンソイル、4-ヘキサノイルオキシベンソイル、3,4-ジアセチルオキシベンソイル、3,4,5-トリアセチルオキシベンソイル基等のフエニル環上に置換基として炭素数1~6の直鎖又は分枝状のアルコキシ

基、ハロゲン原子、炭素数1～6の直鎖又は分枝状のアルキル基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、水酸基、炭素数1～6の直鎖又は分枝状のアルカノイルアミノ基、炭素数1～6の直鎖又は分枝状のアルキルチオ基、炭素数及び1～6の直鎖又は分枝状のアルカノイルオキシ基なる群から選ばれた基を1～3個又は炭素数1～4のアルキレンジオキシ基を有するフェニルカルボニル基を例示できる。

低級アルカンスルホニル基としては、メタンスルホニル、エタンスルホニル、プロパンスルホニル、イソプロパンスルホニル、ブタンスルホニル、*tert*-ブタンスルホニル、ペンタンスルホニル、ヘキサンスルホニル基等の炭素数1～6の直鎖又は分枝状のアルキル基を有するスルホニル基を例示できる。

低級アルコキシカルボニル基としては、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシ

カルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル等の炭素数1～6の直鎖又は分枝状のアルコキシ基を有するカルボニル基を例示できる。

低級アルコキシカルボニル低級アルキル基としては、メトキシカルボニルメチル、3-メトキシカルボニルプロピル、4-エトキシカルボニルブチル、6-プロポキシカルボニルヘキシル、5-イソプロポキシカルボニルペンチル、1,1-ジメチル-2-ブトキシカルボニルエチル、2-メチル-3-*tert*-ブトキシカルボニルプロピル、2-ペンチルオキシカルボニルエチル、ヘキシルオキシカルボニルメチル基等のアルコキシ部分の炭素数が1～6及びアルキル部分の炭素数が1～6であるアルコキシカルボニルアルキル基を例示できる。

フェニル環上に置換基として低級アルキル基を

有することのあるフェニルスルホニル基としては、フェニルスルホニル、*p*-トルエンスルホニル、2-メチルフェニルスルホニル、3-エチルフェニルスルホニル、4-プロピルフェニルスルホニル、2-ブチルフェニルスルホニル、3-*tert*-ブチルフェニルスルホニル、4-ペンチルフェニルスルホニル、2-ヘキシルフェニルスルホニル基等の炭素数1～6の直鎖又は分枝状のアルキル基を置換基として有することのあるフェニルスルホニル基を例示できる。

フェニル環上に置換基として低級アルコキシ基、低級アルキル基、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、水酸基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルキルチオ基及び低級アルカノイルオキシ基なる群から選ばれた基を1～3個又は低級アルキレンジオキシ基を有するフェニル低級アルキル基としては、2-クロルベンジル、2-(3-クロルフェニル)エチル、1-(4-クロ

ルフェニル)エチル、3-(2-フルオロフェニル)プロピル、4-(3-フルオロフェニル)ブチル、1,1-ジメチル-2-(4-フルオロフェニル)エチル、5-(2-ブロムフェニル)ペンチル、6-(3-ブロムフェニル)ヘキシル、2-メチル-3-(4-ブロムフェニル)プロピル、3-ヨードベンジル、2-(4-ヨードフェニル)エチル、1-(3,5-ジクロルフェニル)エチル、2-(3,4-ジクロルフェニル)エチル、3-(2,6-ジクロルフェニル)プロピル、4-(3,4-ジクロルフェニル)ブチル、1,1-ジメチル-2-(3,4-ジフルオロフェニル)エチル、5-(3,5-ジブロムフェニル)ペンチル、6-(3,4,5-トリクロルフェニル)ヘキシル、4-メチルベンジル、2-(2-メチルフェニル)エチル、1-(3-メチルフェニル)エチル、3-(3-エチルフェニル)プロピル、4-(2-エチルフェニル)ブチル、5-(4-エチルフェニル)ペ

ンチル、6-(3-イソプロピルフェニル)ヘキシル、2-メチル-3-(4-ヘキシルフェニル)プロピル、2-(3,4-ジメチルフェニル)エチル、2-(2,5-ジメチルフェニル)エチル、2-(3,4,5-トリメチルフェニル)エチル、4-メトキシベンジル、3,4-ジメトキシベンジル、3,4,5-トリメトキシベンジル、1-(3-メトキシフェニル)エチル、2-(2-メトキシフェニル)エチル、3-(2-エトキシフェニル)プロピル、4-(4-エトキシフェニル)ブチル、5-(3-エトキシフェニル)ペンチル、6-(4-イソプロポキシフェニル)ヘキシル、1,1-ジメチル-2-(4-ヘキシルオキシフェニル)エチル、2-メチル-3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロピル、2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル、2-(3,4-ジエトキシフェニル)エチル、2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)エチル、1-(2,5-ジメトキシフェニル)エチル、

2-(3-ヒドロキシフェニル)エチル、3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピル、6-(3,4-ジヒドロキシフェニル)ヘキシル、3,4-ジヒドロキシベンジル、3,4,5-トリヒドロキシベンジル、2-ホルミルアミノベンジル、3-アセチルアミノベンジル、3-(2-アセチルアミノフェニル)プロピル、4-(4-アセチルアミノフェニル)ブチル、2-プロピオニルアミノベンジル、3-(3-ブチルアミノフェニル)プロピル、4-(4-イソブチルアミノフェニル)ブチル、5-(2-tert-ブチルカルボニルアミノフェニル)ペンチル、6-(3-ペンタノイルアミノフェニル)ヘキシル、(2,4-ジアセチルアミノ)ベンジル、4-メチルチオベンジル、2-(2-メチルチオフェニル)エチル、1-(3-メチルチオフェニル)エチル、3-(3-エチルチオフェニル)プロピル、4-(2-エチルチオフェニル)ブチル、5-(4-エチルチオ

ル、3-ニトロベンジル、1-(2-ニトロフェニル)エチル、2-(4-ニトロフェニル)エチル、3-(2,4-ジニトロフェニル)プロピル、4-(2-アミノフェニル)ブチル、5-(3-アミノフェニル)ペンチル、6-(4-アミノフェニル)ヘキシル、(2,4-ジアミノ)ベンジル、2-シアノベンジル、1,1-ジメチル-2-(3-シアノフェニル)エチル、2-メチル-3-(4-シアノフェニル)プロピル、2,4-ジシアノベンジル、3,4-メチレンジオキシベンジル、3,4-エチレンジオキシベンジル、2,3-メチレンジオキシフェニル)エチル、1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)エチル、3-メチル-4-クロルベンジル、2-クロル-6-メチルベンジル、2-メトキシ-3-クロルベンジル、2-ヒドロキシベンジル、2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)エチル、1-(3,4-ジヒドロキシフェニル)

フェニル)ペンチル、6-(3-イソプロピルチオフェニル)ヘキシル、2-メチル-3-(4-ヘキシルチオフェニル)プロピル、2-(3,4-ジメチルチオフェニル)エチル、2-(2,5-ジメチルチオフェニル)エチル、2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)エチル、4-アセチルオキシベンジル、3,4-アセチルオキシベンジル、3,4,5-トリアセチルオキシベンジル、1-(3-アセチルオキシフェニル)エチル、2-(2-アセチルオキシフェニル)エチル、3-(2-プロピオニルオキシフェニル)プロピル、4-(4-ペンタノイルオキシフェニル)ブチル、5-(3-プロピオニルオキシフェニル)ペンチル、6-(4-イソブチルオキシフェニル)ヘキシル、1,1-ジメチル-2-(4-ヘキサノイルオキシフェニル)エチル、3-ブチルオキシベンジル基等のフェニル環上に置換基として炭素数1~6の直鎖又は分枝状のアルコキシ基、炭素数1

～6の直鎖又は分枝状のアルキル基、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、水酸基、炭素数1～6の直鎖又は分枝状のアルカノイルアミノ基、炭素数1～6の直鎖又は分枝状のアルキルチオ基及び炭素数1～6の直鎖又は分枝状のアルカノイルオキシ基なる群から選ばれた基を1～3個又は炭素数1～4の直鎖又は分枝状のアルキレンジオキシ基を有することのあるフェニル基を有する炭素数1～6の直鎖又は分枝状のアルキル基を例示できる。

低級アルカノイルアミノ基としては、ホルミルアミノ、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ、イソブチリルアミノ、ペンタノイルアミノ、*tert*-ブチルカルボニルアミノ、ヘキサノイルアミノ基等の炭素数1～6の直鎖又は分枝状のアルカノイルアミノ基を例示できる。

低級アルキルチオ基としては、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブ

チルチオ、*tert*-ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ基等の炭素数1～6を有する直鎖又は分枝状のアルキルチオ基を例示できる。

低級アルカノイルオキシ基としては、ホルミルオキシ、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシ、ペンタノイルオキシ、*tert*-ブチルカルボニルオキシ、ヘキサノイルオキシ基等の炭素数1～6の直鎖又は分枝状のアルカノイルオキシ基を例示できる。

フェニル低級アルカノイル基としては2-フェニルアセチル、3-フェニルプロピオニル、4-フェニルブチリル、2-フェニルブチリル、6-フェニルヘキサノイル、2-フェニルプロピオニル、3-フェニルブチリル、4-フェニル-3-メチルブチリル、5-フェニルペンタノイル、2-メチル-3-フェニルプロピオニル基等のアルカノイル部分の炭素数が1～6の直鎖又は分枝状のアルカノイル基を例示できる。

フェニル環上に置換基として低級アルコキシ基、低級アルキル基、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、水酸基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルキルチオ基、及び低級アルカノイルオキシ基なる群から選ばれた基を1～3個又は低級アルキレンジオキシ基を有するフェニル低級アルカノイル基としては、2-(2-クロルフェニル)アセチル、2-(3-クロルフェニル)アセチル、2-(4-クロルフェニル)アセチル、3-(2-フルオロフェニル)プロピオニル、4-(3-フルオロフェニル)ブチリル、2-(4-フルオロフェニル)アセチル、5-(2-ブロムフェニル)ペンタノイル、6-(3-ブロムフェニル)ヘキサノイル、2-メチル-3-(4-ブロムフェニル)プロパノイル、2-(3-ヨードフェニル)アセチル、2-(4-ヨードフェニル)アセチル、2-(3,5-ジクロルフェニル)アセチル、2-(3,4-ジクロルフェニル)アセ

チル、3-(2,6-ジクロルフェニル)プロピオニル、4-(3,4-ジクロルフェニル)ブチリル、2-(3,4-ジフルオロフェニル)アセチル、5-(3,5-ジブロムフェニル)ペンタノイル、6-(3,4,5-トリクロルフェニル)ヘキサノイル、2-(4-メチルフェニル)アセチル、2-(2-メチルフェニル)アセチル、2-(3-メチルフェニル)アセチル、3-(3-エチルフェニル)プロピオニル、4-(2-エチルフェニル)ブチリル、5-(4-エチルフェニル)ペンタノイル、6-(3-イソプロピルフェニル)ヘキサノイル、2-メチル-3-(4-ヘキシルフェニル)プロピオニル、2-(3,4-ジメチルフェニル)アセチル、2-(2,5-ジメチルフェニル)アセチル、2-(3,4,5-トリメチルフェニル)アセチル、2-(4-メトキシフェニル)アセチル、2-(3,4-ジメトキシフェニル)アセチル、2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)アセチル、2

- (3-メトキシフェニル)アセチル、2-(2-
 -メトキシフェニル)アセチル、3-(2-エト
 キシフェニル)プロピオニル、4-(4-エトキ
 シフェニル)ブチリル、5-(3-エトキシフェ
 ニル)ペンタノイル、6-(4-イソプロポキシ
 フェニル)ヘキサノイル、2-(4-ヘキシルオ
 キシフェニル)アセチル、2-メチル-3-(3,
 4-ジメトキシフェニル)プロピオニル、2-
 (3,4-ジメトキシフェニル)アセチル、2-
 (3,4-ジエトキシフェニル)アセチル、2-
 (3,4,5-トリメトキシフェニル)アセチル、2-
 (2,5-ジメトキシフェニル)アセチル、2-
 (3-ニトロフェニル)アセチル、2-(2-ニ
 トロフェニル)アセチル、2-(4-ニトロフェ
 ニル)アセチル、3-(2,4-ジニトロフェニル)
 プロピオニル、4-(2-アミノフェニル)ブチ
 リル、5-(3-アミノフェニル)ペンタノイル、
 6-(4-アミノフェニル)ヘキサノイル、(2,4

-トリヒドロキシフェニル)アセチル、2-(2-
 -ホルミルアミノフェニル)アセチル、2-(3-
 -アセチルアミノフェニル)アセチル、3-(2-
 -アセチルアミノフェニル)プロピオニル、4-
 (4-アセチルアミノフェニル)ブチリル、2-
 (2-プロピオニルアミノフェニル)アセチル、
 3-(3-ブチリルアミノフェニル)プロピオニ
 ル、4-(4-イソブチリルアミノフェニル)ブ
 チリル、5-(2-tert-ブチルカルボニルアミ
 ノフェニル)ペンタノイル、6-(3-ペンタノ
 イルアミノフェニル)ヘキサノイル、2-(2,4-
 -ジアセチルアミノフェニル)アセチル、2-
 (4-メチルチオフエニル)アセチル、2-(2-
 -メチルチオフエニル)アセチル、2-(3-メ
 チルチオフエニル)アセチル、3-(3-エチル
 チオフエニル)プロピオニル、4-(2-エチル
 チオフエニル)ブチリル、5-(4-エチルチオ
 フェニル)ペンタノイル、6-(3-イソプロピ

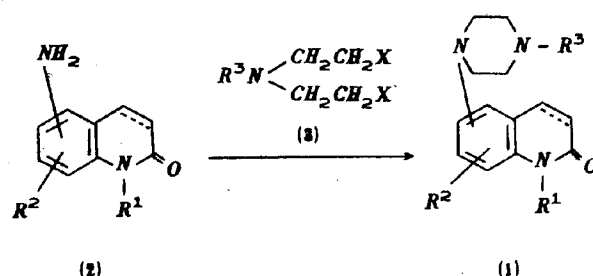
-ジアミノ)フェニルアセチル、2-シアノフェ
 ニルアセチル、2-(3-シアノフェニル)アセ
 チル、2-メチル-3-(4-シアノフェニル)
 プロピオニル、2-(2,4-ジシアノフェニル)
 アセチル、2-(3,4-メチレンジオキシフェニ
 ル)アセチル、2-(3,4-エチレンジオキシフ
 エニル)アセチル、2,3-メチレンジオキシフ
 エニルアセチル、2-(3,4-メチレンジオキシフ
 エニル)アセチル、2-(3,4-エチレンジオキ
 シフェニル)アセチル、2-(3-メチル-4-
 クロルフェニル)アセチル、2-(2-クロル-
 6-メチルフェニル)アセチル、2-(2-メト
 キシ-3-クロルフェニル)アセチル、2-(2-
 -ヒドロキシフェニル)アセチル、2-(3,4-
 ジヒドロキシフェニル)アセチル、2-(3-ヒ
 ドロキシフェニル)アセチル、3-(4-ヒドロ
 キシフェニル)プロピオニル、6-(3,4-ジヒ
 ドロキシフェニル)ヘキサノイル、2-(3,4,5

ルチオフエニル)ヘキサノイル、2-メチル-3-
 -(4-ヘキシルチオフエニル)プロピオニル、
 2-(3,4-ジメチルチオフエニル)アセチル、
 2-(2,5-ジメチルチオフエニル)アセチル、
 2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)アセチル、
 2-(4-アセチルオキシフェニル)アセチル、
 2-(3,4-アセチルオキシフェニル)アセチル、
 2-(3,4,5-トリアセチルオキシフェニル)ア
 セチル、2-(3-アセチルオキシフェニル)ア
 セチル、2-(2-アセチルオキシフェニル)ア
 セチル、3-(2-プロピオニルオキシフェニル)
 プロピオニル、4-(4-ペンタノイルオキシフ
 エニル)ブチリル、5-(3-プロピオニルオキ
 シフェニル)ペンタノイル、6-(4-イソブチ
 リルオキシフェニル)ヘキサノイル、2-(4-
 ヘキサノイルオキシフェニル)アセチル、2-
 (4-ブチリルオキシフェニル)アセチル基等の
 フェニル環上に置換基として炭素数1~6の直鎖

又は分枝状のアルコキシ基、炭素数1~6の直鎖又は分枝状のアルキル基、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、水酸基、炭素数1~6の直鎖又は分枝状のアルカノイルアミノ基、炭素数1~6の直鎖又は分枝状のアルキルチオ基及び炭素数1~6の直鎖又は分枝状のアルカノイルオキシ基なる群から選ばれた基を1~3個又は炭素数1~4の直鎖又は分枝状のアルキレンジオキシ基を有することのあるフェニル基を有する炭素数1~6の直鎖又は分枝状のアルカノイル基を例示できる。

本発明の化合物は種々の方法により製造されるが、その好ましい一例を挙げれば下記反応行程式-1に示す方法により製造される。

反応行程式-1



〔式中Xはハロゲン原子、低級アルカンスルホニルオキシ基、アリールスルホニルオキシ基、アラキルスルホニルオキシ基又は水酸基を示す。

R^1 、 R^2 、 R^3 及びカルボスチリル骨格の3位と4位との炭素間結合は前記に同じ。〕

一般式(3)において、Xで示されるハロゲン原子としては具体的には塩素、弗素、臭素及び沃素原子であり、低級アルカンスルホニルオキシ基としては具体的にはメタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、イソプロパンスルホニルオキシ、プロパンスルホニルオキシ、ブタンスルホニ

ルオキシ、*tert*-ブタンスルホニルオキシ、ペンタンスルホニルオキシ、ヘキサンスルホニルオキシ基等を例示でき、またアリールスルホニルオキシ基としては具体的にはフェニルスルホニルオキシ、4-メチルフエニルスルホニルオキシ、2-メチルフエニルスルホニルオキシ、4-ニトロフェニルスルホニルオキシ、4-メトキシフェニルスルホニルオキシ、3-クロルフエニルスルホニルオキシ、 α -ナフチルスルホニルオキシ基等の置換又は未置換のアリールスルホニルオキシ基を例示でき、またアラキルスルホニルオキシ基としては具体的にはベンジルスルホニルオキシ、2-フェニルエチルスルホニルオキシ、4-フェニルブチルスルホニルオキシ、4-メチルベンジルスルホニルオキシ、2-メチルベンジルスルホニルオキシ、4-ニトロベンジルスルホニルオキシ、4-メトキシベンジルスルホニルオキシ、3-クロルベンジルスルホニルオキシ、 α -ナフチルメ

チルスルホニルオキシ基等の置換又は未置換のアラキルスルホニルオキシ基を例示できる。

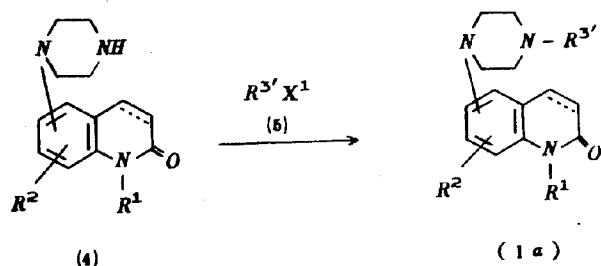
出発原料として一般式(3)の化合物のうちXがハロゲン原子、低級アルカンスルホニルオキシ基、アリールスルホニルオキシ基又はアラキルスルホニルオキシ基を示す化合物を用いる場合には、一般式(2)の化合物と一般式(3)の化合物との反応は、一般に適当な不活性溶媒中塩基性縮合剤の存在下又は不存在下にて行なわれる。用いられる不活性溶媒としては例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ブタノール等の低級アルコール類、酢酸、酢酸エチル、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミド等を挙げることができる。また塩基性縮合剤としては例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の炭酸塩、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム

等の金属水酸化物、ナトリウムメチレート、ナトリウムエチレート等の金属アルコラート、ピリジン、トリエチルアミン等の第3級アミン等を挙げることができる。一般式(2)の化合物と一般式(3)の化合物との使用割合としては特に限定がなく広い範囲内で適宜選択すればよいが、前者に対して後者を通常少なくとも等モル量程度、好ましくは等モル～5倍モル量用いるのがよい。該反応は通常40～120℃程度、好ましくは50～100℃にて行なわれ、一般に5～30時間程度で反応は終了する。

出発原料として一般式(3)の化合物のうちXが水酸基を示す化合物を用いる場合には、一般式(2)の化合物と一般式(3)の化合物との反応は、脱水縮合剤の存在下無溶媒下又は適当な溶媒中にて行なわれる。使用される脱水縮合剤としては例えばポリリン酸等の縮合リン酸類、正リン酸、焦リン酸、メタリン酸等のリン酸類、正亜リン酸等の亜リン

は常圧下及び加圧下のいずれでも行ない得るが、常圧下にて反応を行なうのが好適である。上記反応は通常100～350℃程度、好ましくは125～255℃にて好適に進行し、一般に3～10時間程度で反応は終了する。尚上記反応においては一般式(3)の化合物を塩の形態で使用してもよい。

反応行程式-2



〔式中R^{3'}は低級アルカノイル基、フェニル環上に置換基として低級アルコキシ基、ハロゲン原子、低級アルキル基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、水酸基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルキルチオ基及び低級アルカノイルオキシ基なる群か

酸類、五酸化リン等の無水リン酸類、塩酸、硫酸、ホウ酸等の酸類、リン酸ナトリウム、ポリホスフェート、リン酸第二鉄、リン酸アルミニウム等の金属リン酸塩類、活性アルミナ、重硫酸ナトリウム、ラネーニッケル等を挙げることができる。また使用される溶媒としては例えばジメチルホルムアミド、テトラリン等の高沸点溶媒を挙げることができる。一般式(2)の化合物と一般式(3)の化合物との使用割合としては特に限定がなく広い範囲内で適宜選択することができるが、通常前者に対して後者を等モル量程度以上、好ましくは等モル～2倍モル量用いるのがよい。脱水縮合剤の使用量としては特に限定されず広範囲から適宜選択し得るが、一般式(2)の化合物に対して通常触媒量以上、好ましくは0.5～5倍モル量程度用いるのがよい。上記反応では有利な酸化反応を防止する目的で、不活性ガス気流中例えば二酸化炭素又は窒素気流中で反応を行なうのが望ましい。上記反応

ら選ばれた基を1～3個又は低級アルキレンジオキシ基を有することのあるフェニルカルボニル基、フェニルアルカノイル基、フロイル基、ピリジルカルボニル基又は低級アルコキシカルボニル基を示す。X¹は水酸基を示す。R¹、R²及びカルボスチリル骨格の3位と4位の炭素間結合は前記に同じ。〕

反応行程式-2で示される方法は一般式(4)で表わされるカルボスチリル誘導体と一般式(5)で表わされるカルボン酸とを通常のアミド結合生成反応にて反応させる方法である。アミド結合生成反応としては公知のアミド結合生成反応の条件を容易に適用することが出来る。例えば(イ)混合酸無水物法即ちカルボン酸(5)にアルキルハロカルボン酸を反応させて混合酸無水物とし、これにアミン(4)を反応させる方法、(ロ)活性エステル法即ちカルボン酸(5)をp-ニトロフェニルエステル、N-ヒドロキシコハク酸イミドエステル、1-ヒドロキシベンゾトリアソールエステル等の活性エステルとし、

これにアミン(4)を反応させる方法、(Ⅳ)カルボジミド法即ちカルボン酸(6)にアミン(4)をジシクロヘキシルカルボジミド、カルボニルジイミタリール等の活性化剤の存在下に縮合させる方法、(Ⅱ)その他の方法としてカルボン酸(6)を無水酢酸等の脱水剤によりカルボン酸無水物としこれにアミン(4)を反応させる方法、カルボン酸(6)と低級アルコールとのエステルにアミン(4)を高圧高温下に反応させる方法、カルボン酸(6)の酸ハロゲン化物即ちカルボン酸ハライドにアミン(4)を反応させる方法等を挙げることができる。

混合酸無水物法において用いられる混合酸無水物は通常のシヨツテン-パウマン反応により得られ、これを通常単離することなくアミン(4)と反応させることにより一般式(1a)の本発明化合物が製造される。シヨツテン-パウマン反応は塩基性化合物の存在下に行われる。用いられる塩基性化合物としてはシヨツテン-パウマン反応に慣用の

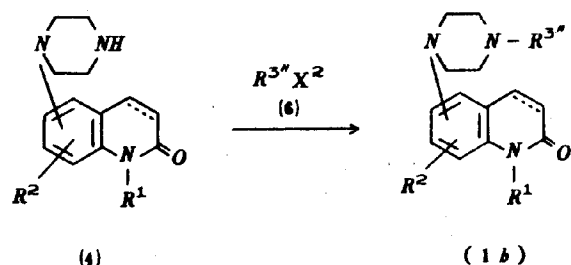
ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等のエーテル類、酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル類、*N,N*-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の非プロトン性極性溶媒などが挙げられる。混合酸無水物法において使用されるアルキルハロカルボン酸としてはクロロ蟻酸メチル、ブromo蟻酸メチル、クロロ蟻酸エチル、ブromo蟻酸エチル、クロロ蟻酸イソブチル等が挙げられる。該法におけるカルボン酸(6)とアルキルハロカルボン酸とアミン(4)の使用割合は通常当量モルずつ使用されるが、アミン(4)に対してアルキルハロカルボン酸及びカルボン酸(6)を1~1.5倍モル使用してもよい。

またカルボン酸ハライドにアミン(4)を反応させる方法を採用する場合、該反応は塩基性化合物の

化合物が用いられ例えば、トリエチルアミン、トリメチルアミン、ピリジン、ジメチルアニリン、*N*-メチルモルホリン、1,5-ジアザビシクロ[4,3,0]ノネン-5(DBN)、1,5-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデセン-5(DBU)、1,4-ジアザビシクロ[2,2,2]オクタン(DABCO)等の有機塩基、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基が挙げられる。該反応は-20~100℃好ましくは0~50℃において行われ、反応時間は5分~10時間好ましくは5分~2時間で行われる。得られた混合酸無水物とアミン(4)の反応は-20~150℃好ましくは10~50℃において行われ、反応時間は5分~10時間好ましくは5分~5時間の条件下に行われる。混合酸無水物法は一般に溶媒中に行われる。用いられる溶媒は混合酸無水物法に慣用の溶媒がいずれも使用可能であり、具体的には塩化メチレン、クロロホルム、

存在下適当な溶媒中にて行なわれる。用いられる塩基性化合物としては公知のものを広く使用でき、例えば上記シヨツテン-パウマン反応に用いられる塩基性化合物のほかに水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等を挙げることができる。用いられる溶媒としては、例えば上記シヨツテン-パウマン反応に用いられる溶媒のほかにメタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、3-メトキシ-1-ブタノール、エチルセロソルフ、メチルセロソルフ等のアルコール類、ピリジン、アセトン等を挙げることができる。アミン(4)とカルボン酸ハライドとの使用割合としては特に限定がなく広い範囲内で適宜選択すればよいが、通常前者に対して後者を少なくとも等モル量程度、好ましくは等モル~5倍モル量用いるのがよい。該反応は通常-20~180℃程度、好ましくは0~150℃にて行なわれ、一般に5分~30時間で反応は完結する。

反応行程式 - 3



〔式中 $R^{3'}$ は低級アルカンスルホニル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、フェニル環上に置換基として低級アルキル基を有することのあるフェニルスルホニル基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基又はフェニル環上に置換基として低級アルコキシ基、低級アルキル基、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、水酸基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルキルチオ基及び低級アルカノイルオキシ基なる群から選ばれた基を1〜3個又は低級アルキレンジオキシ基を有することのあるフェニル低級

〔式中 $R^{3''}$ は低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基又はフェニル環上に置換基として低級アルコキシ基、低級アルキル基、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、水酸基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルキルチオ基及び低級アルカノイルオキシ基なる群から選ばれた基を1〜3個もしくは低級アルキレンジオキシ基を有することのあるフェニル低級アルキル基を示す。 R^1 、 R^2 、 X 、 X^2 及びカルボスチリル骨格の3位と4位との炭素間結合は前記に同じ。〕

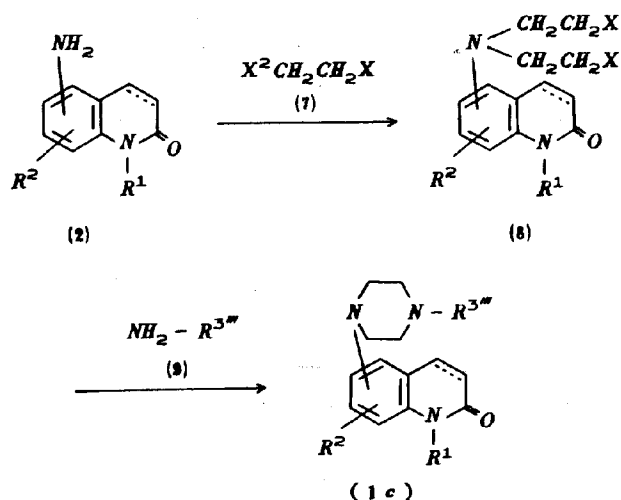
一般式(2)の化合物と一般式(7)の化合物の反応は塩基性化合物の存在下に行なわれる。使用される塩基性化合物としては公知のものを広く使用でき、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸銀等の無機塩基、ナトリウムメチラート、ナトリウムエチラート等のアル

アルキル基を示す。 X^2 はハロゲン原子を示す。

R^1 、 R^2 及びカルボスチリル骨格の3位と4位との炭素間結合は前記に同じ。〕

一般式(4)で表わされる化合物と一般式(6)で表わされる化合物との反応は、前記一般式(4)の化合物とカルボン酸ハライドとの反応と同様の条件下に行なわれる。

反応行程式 - 4

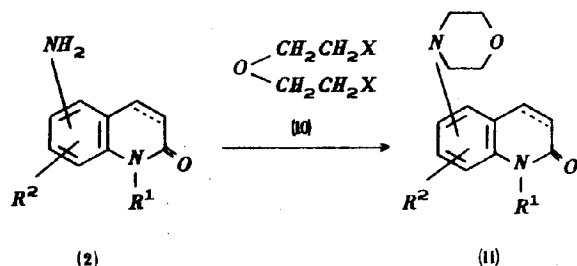


コラート、トリエチルアミン、ピリジン、 N,N -ジメチルアニリン等の有機塩基が挙げられる。該反応は、無溶媒でもあるいは溶媒の存在下でも行なわれ、溶媒としては反応に悪影響を与えない不活性のものがすべて用いられ、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、エチレングリコール等のアルコール類、ジメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、モノグライム、ジグライム等のエーテル類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル類、 N,N -ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の非プロトン性極性溶媒等が挙げられる。また該反応は炭化ナトリウム、炭化カリウム等の金属炭化物の存在下に行なうのが有利である。上記方法における一般式(2)の化合物と一般式(7)の化合物との使用割合は特に限定されず、広い範囲の

中から適宜に選択されるが、反応を無溶媒下に行なり場合には前者に対して後者を通常大過剰量、溶媒中に行なり場合には、通常前者に対して後者を2倍モル～10倍モル、好ましくは2倍モル～4倍モル量にて用いるのが望ましい。またその反応温度も特に限定されないが、通常室温～200℃程度、好ましくは50～160℃で行なわれる。反応時間は通常1～30時間程度である。

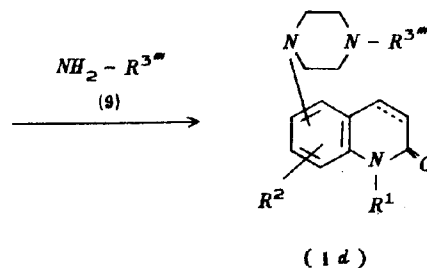
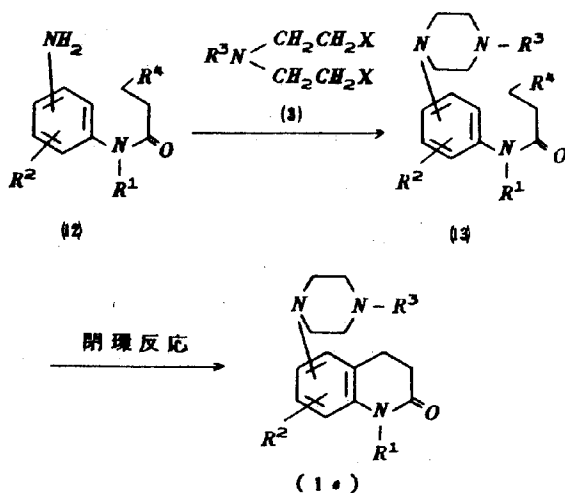
一般式(8)の化合物と一般式(9)の化合物との反応は、前記一般式(2)の化合物と一般式(3)の化合物との反応と同様の条件下にて行なわれる。

反応行程式 - 5



式(11)の化合物と一般式(9)の化合物との使用割合としては特に限定されず広い範囲内で適宜選択すればよいが、通常前者に対して後者を少なくとも等モル量程度、好ましくは等モル～2倍量モル量用いるのがよい。該反応は通常50～250℃程度、好ましくは150～200℃にて行なうのがよく、一般に1～24時間程度で反応は終了する。

反応行程式 - 6



〔式中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 X 及びカルボスチリル骨格の3位と4位との炭素間結合は前記に同じ。〕

一般式(2)の化合物と一般式(10)の化合物との反応は、前記一般式(2)の化合物と一般式(3)の化合物との反応と同様の条件下にて行なわれる。

一般式(11)の化合物と一般式(9)の化合物との反応は無溶媒下又は適当な溶媒中酸の存在下にて行なわれる。用いられる溶媒としては例えばテトラリン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の高沸点溶媒を挙げることができる。酸としては例えば塩酸、硫酸、臭化水素酸等を挙げることができる。一般

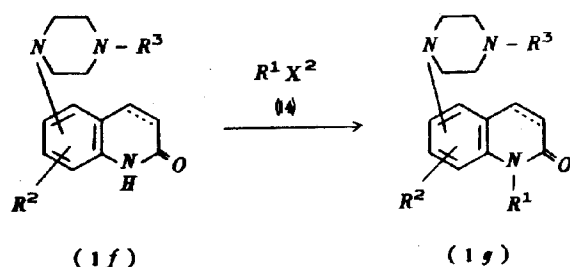
〔式中 R^4 はハロゲン原子を示す。 R^1 、 R^2 、 R^3 及び X は前記に同じ。〕

一般式(12)の化合物と一般式(3)の化合物との反応は、前記一般式(2)の化合物と一般式(3)の化合物との反応と同様の条件下にて行なわれる。

一般式(13)の化合物の閉環反応は、一般にフリーデル-クラフツ反応と呼ばれるものであり、この反応は溶媒中ルイス酸の存在下に行なわれる。この際使用される溶媒としてはこの種の反応に通常使用されるものが有利に用いられ、例えば二硫化炭素、ニトロベンゼン、クロルベンゼン、ジクロルメタン、ジクロルエタン、トリクロルエタン、テトラクロルエタン等が例示される。更にルイス酸も従来使用されているものが好適に用いられ、例えば塩化アルミニウム、塩化亜鉛、塩化鉄、塩化錫、三臭化硼素、三弗化硼素、濃硫酸等が使用され得る。ルイス酸の使用量は適宜に決定すればよいが、通常一般式(13)の化合物に対して2～6倍

モル程度、好ましくは3～4倍モル程度が用いられる。反応温度は適宜選択されるが通常20～120℃程度、好ましくは40～70℃程度とするのがよい。該反応の反応時間は原料、触媒、反応温度等により異なり一概には言えないが、通常0.5～6時間程度にて反応は終了する。

反応行程式-7

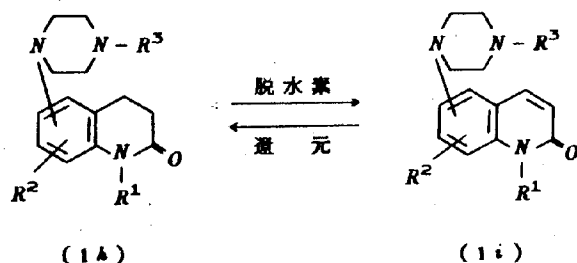


〔式中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 X^2 及びカルボスチリル骨格の3位と4位との炭素間結合は前記に同じ。但し R^1 及び R^3 は水素原子であつてはならない。〕

一般式(1f)の化合物と一般式04の化合物との反応は、例えば塩基性化合物の存在下適当な溶媒

中に行なうのがよい。ここで塩基性化合物としては例えば水素化ナトリウム、カリウム、ナトリウム、ナトリウムアミド、カリウムアミド等を挙げることができる。また溶媒としては例えばジオキサン、ジエチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルリン酸トリアミド等を挙げることができる。一般式(1f)の化合物と一般式04の化合物の使用割合としては特に限定がなく広い範囲内で適宜選択すればよいが、通常前者に対して後者を少なくとも等モル程度以上、好ましくは等モル～2倍モル程度用いるのがよい。該反応は通常0～70℃程度、好ましくは0℃～室温付近にて行なわれ、一般に0.5～12時間程度で反応は終了する。

反応行程式-8



〔式中 R^1 、 R^2 及び R^3 は前記に同じ。〕

一般式(1i)の化合物の還元には通常の接触還元条件が適用される。用いられる触媒としてはパラジウム、パラジウム-炭素、プラチナ、ラネーニッケル等の金属を例示でき、斯かる金属を通常の触媒量で用いるのがよい。また用いられる溶媒としては例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール、ジオキサン、THF、ヘキサン、シクロヘキサン、酢酸エチル等を挙げることができる。該還元反応は常圧及び加圧下のいずれでも行なうことができるが、通常常圧～20 kg/cm²、好

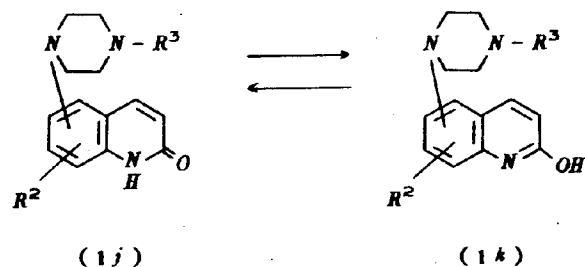
ましくは常圧～10 kg/cm²にて行なうのがよい。また反応温度としては通常0～150℃程度、好ましくは室温～100℃とするのがよい。

また一般式(1k)の化合物の脱水素反応は、適当な溶媒中酸化剤を使用して行なわれる。用いられる酸化剤としては例えば2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノベンゾキノン、クロラニル(2,3,5,6-テトラクロロベンゾキノン)等のベンゾキノン類、N-ブロモコハク酸イミド、N-クロロコハク酸イミド、臭素等のハロゲン化剤、二酸化セレン、パラジウム炭素、パラジウム黒、酸化パラジウム、ラネーニッケル等の水素化触媒等を挙げることができる。ハロゲン化剤の使用量としては特に限定されず広い範囲から適宜選択すればよいが通常一般式(1k)の化合物に対して通常1～5倍モル量、好ましくは1～2倍モル量使用するのがよい。また水素化触媒を用いる場合には通常の触媒量とするのがよい。溶媒としてはジオキサン、

テトラヒドロフラン、メトキシエタノール、ジメトキシエタン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン、クメン等の芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、ブタノール、アミルアルコール、ヘキサノール等のアルコール類、酢酸等の極性プロトン溶媒、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の極性非プロトン溶媒類等を例示できる。該反応は通常室温～300℃、好ましくは室温～200℃にて行なわれ、一般に1～40時間程度で反応は終了する。

更に一般式(1)で表わされる本発明の化合物のうち R^1 が水素原子を示し且つかルボスチリル骨格の3位及び4位の炭素間結合が二重結合である化合物は、下記反応行程式-9に示すようにラクタム-ラクチム型の互変異性を取り得る。

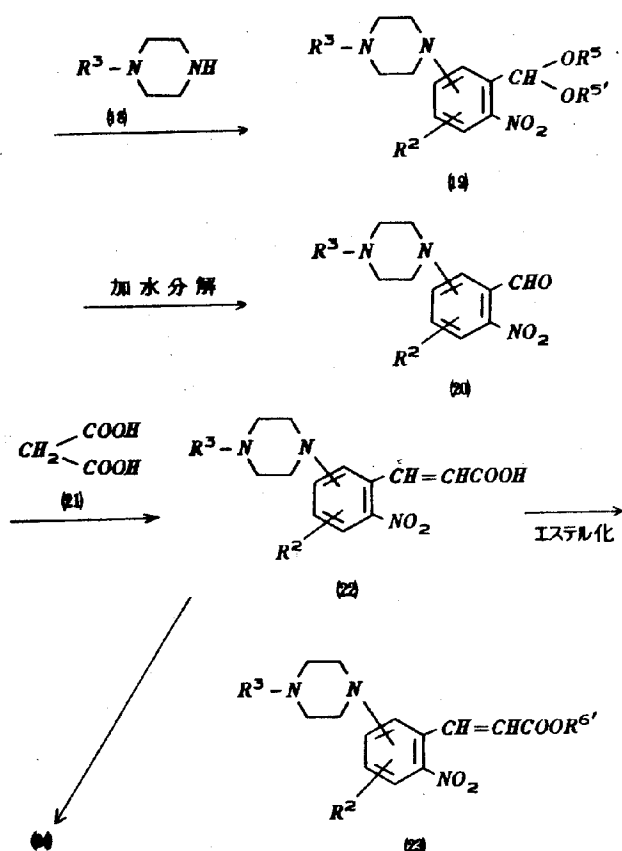
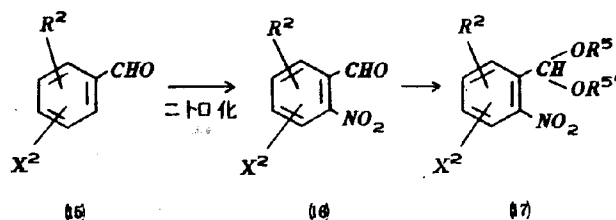
反応行程式-9



〔式中 R^2 及び R^3 は前記に同じ。〕

また一般式(1)で表わされる本発明の化合物は下記反応行程式-10に示す方法によつても製造される。

反応行程式-10



〔式中 R^5 及び $R^{5'}$ は低級アルキル基を示す。 R^5 と $R^{5'}$ とはこれらが結合する酸素原子と共に互いに結合して低級アルキレンジオキシ基を形成してもよい。 R^6 は水素原子又は低級アルキル基を示す。〕

$R^{6'}$ は低級アルキル基を示す。 $R^{1'}$ は低級アルカノイル基を示す。 \equiv は一重結合又は二重結合を示す。 R^1 、 R^4 及び X^2 は前記に同じ。]

一般式(4)の化合物のニトロ化は、通常の芳香族化合物のニトロ化反応条件下で例えば無溶媒もしくは適当な不活性溶媒中ニトロ化剤を用いて行なわれる。不活性溶媒としては例えば酢酸、無水酢酸、濃硫酸等を、またニトロ化剤としては例えば発煙硝酸、濃硝酸、混酸(硫酸、発煙硫酸、リン酸又は無水酢酸と硝酸)、硝酸カリウム、硝酸ナトリウム等のアルカリ金属硝酸塩と硫酸等を夫々例示できる。上記ニトロ化剤の使用量は、原料化合物に対し等モル以上通常過剰量とすればよく、反応は有利には0～室温付近で1～4時間で実施される。

一般式(4)の化合物のアルデヒド基のアセタール化反応は、適当な溶媒中、アセタール化剤と酸の存在下反応させることにより行なわれる。ここで

度で反応は終了する。

一般式(4)の化合物と一般式(4)のピペラジン誘導体との反応は、溶媒の存在下行うことが出来る。使用される溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、メタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール類、ジオキサン、テトラヒドロフラン(THF)、エチレングリコールジメチルエーテル、ジエチルエーテル等のエーテル類、*N*-メチルピロリドン、ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の極性溶剤を挙げることが出来る。上記反応は、より有利には塩基性化合物を脱酸剤として用いて行つてもよい。該塩基性化合物としては、例えば炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、ナトリウムアミド、水素化ナトリウム、トリエチルアミン、トリプロピルアミン等の第三級アミン、

使用される溶媒としては、反応に影響を与えないものであればいずれでもよく、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、メタノール、エタノール等のアルコール類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等が例示出来る。アセタール化剤としては、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール、エチレングリコール等のアルコール類、オルト酢酸エチル等のオルトエステル類が使用される。酸としては例えば塩酸、硫酸等の鉱酸類、パラトルエンホルム酸等の有機酸等を挙げることが出来る。使用されるアセタール化剤の量としては、一般式(4)の化合物に対して、オルトエステル類を用いる場合は、少なくとも等モル、好ましくは1～1.5倍モル使用するのがよく、アルコール類を使用する場合は、少なくとも2倍モル、通常大過剰使用するのがよい。反応温度は、通常0～50℃、好ましくは室温付近とするのがよく、30分～5時間程

ピリジン、キノリン等を例示できる。一般式(4)のピペラジン誘導体の使用量としては、一般式(4)の化合物に対して通常1～10倍モル量、好ましくは3～7倍モル量使用するのがよい。反応温度は通常50～150℃、好ましくは50～100℃とするのがよく、一般に1.5～10時間程度で反応は終了する。

一般式(4)の化合物の加水分解反応は、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類中、塩酸、硫酸等の鉱酸の存在下に、反応温度室温～溶媒の沸点温度にて、30分～3時間反応させることにより行なわれる。

一般式(4)の化合物とマロン酸(4)との反応は、適当な溶媒中塩基性化合物の存在下に行なわれる。使用される溶媒としては、前記化合物(4)と(4)との反応で使用される溶媒をすべて使用出来、それに加えて、ピリジン等の極性溶媒も使用出来る。該塩基性化合物としては、例えば炭酸カリウム、炭

酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、ナトリウムアミド、水素化ナトリウム、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、ピペリジン等の第三級アミン、ピリジン、キノリン等を例示できる。一般式(4)の化合物とマロン酸(4)の使用割合としては、一般式(4)の化合物に対して、少なくとも等モル、通常2~7倍モル使用するのがよい。反応は通常0~200℃、好ましくは70~150℃程度にて行なわれ、1~10時間程度で反応は終了する。

一般式(4)の化合物のエステル化反応は、例えばメチルアルコール、エチルアルコール、イソプロピルアルコール等のアルコール類中、塩酸、硫酸等の酸又はチオニルクロライド、オキシ塩化リン、五塩化リン、三塩化リン等のハロゲン化剤の存在下、通常0~150℃、好ましくは50~100℃にて、1~10時間程度で行なわれる。酸の使用量としては、一般式(4)の化合物に対して通常1

ホルムアミド等の非プロトン性極性溶媒等が挙げられる。使用される接触還元触媒としては、例えばパラジウム、パラジウム-黒、パラジウム-炭素、白金、酸化白金、亜クロム酸銅、ラネーニッケル等が用いられる。触媒の使用量としては、一般式(4)又は(4)の化合物に対して0.02~1.00倍重量用いるのがよい。反応は通常-20~室温付近、好ましくは0~室温付近、水素圧は1~10気圧で行なわれ、反応は0.5~10時間程度で終了する。また②の方法を用いる場合、鉄、亜鉛、錫もしくは塩化第一錫と塩酸、硫酸等の鉱酸、又は鉄、硫酸第一鉄、亜鉛もしくは錫と水酸化ナトリウム等のアルカリ金属水酸化物、硫化アンモニウム等の硫化物、アンモニア水、塩化アンモニウム等のアンモニウム塩との混合物が還元剤として用いられる。使用される不活性溶媒としては、例えば水、酢酸、メタノール、エタノール、ジオキサン等を例示できる。上記還元反応の条件として

~1.2倍モル量使用出来、またハロゲン化剤の使用量としては、一般式(4)の化合物に対して少なくとも等モル、好ましくは1~5倍モル量使用するのがよい。

一般式(4)又は(4)の化合物を還元して一般式(4)の化合物を得る反応としては、例えば①適当な溶媒中接触還元触媒を用いて還元するか又は②適当な不活性溶媒中、金属もしくは金属塩と酸又は金属もしくは金属塩とアルカリ金属水酸化物、硫化物、アンモニウム塩等との混合物等を還元剤として用いて還元することにより行なわれる。①の接触還元を用いる場合、使用される溶媒としては、例えば水、酢酸、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類、ヘキサン、シクロヘキサン等の炭化水素類、ジエチレングリコールジメチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等のエーテル類、酢酸エチル、酢酸メチル等のエステル類、*N,N*-ジメチル

は用いられる還元剤によつて適宜選択すればよく、例えば塩化第一錫と塩酸とを還元剤として用いる場合有利には0~室温付近、0.5~10時間程度反応を行なうのがよい。還元剤の使用量としては、原料化合物に対して少なくとも等モル量、通常は等モル~5倍モル量用いられる。また①の方法において50~150℃付近にて反応を行なうと、化合物(4)を経て一般式(1)の化合物を直接得ることができる。

一般式(4)の化合物のアシル化は、適当なアシル化剤を用いることにより行なわれる。ここでアシル化剤としては例えば酢酸等の低級アルカン酸、無水酢酸等の低級アルカン酸無水物、アセチルクロライド等の低級アルカン酸ハロゲン化物等を挙げることができる。アシル化剤として低級アルカン酸無水物又は低級アルカン酸ハロゲン化物を使用する場合、アシル化反応は塩基性化合物の存在下にて行なわれる。使用される塩基性化合物とし

ては例えば金属ナトリウム、金属カリウム等のアルカリ金属及びこれらアルカリ金属の水酸化物、炭酸塩、重炭酸塩或いはピリジン、ピペリジン等の芳香族アミン化合物等が挙げられる。該反応は無溶媒もしくは溶媒中のいずれでも進行するが、通常は適当な溶媒を用いて行なわれる。溶媒としては例えばアセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、エーテル、ジオキサン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、水等が挙げられる。アシル化剤は原料化合物に対して等モル～大過剰量の範囲内で用いられるが、一般には5～10倍モル用いるのがよい。また該反応は0～150℃で進行するが、一般には0～80℃で行なうのがよい。さらにまたアシル化剤として低級アルカン酸を使用する場合、反応系内に脱水剤として硫酸、塩酸等の鉱酸やパラトルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、エタンスルホン酸等のスルホン酸類を添加し、好まし

エタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸等の有機酸等を例示できる。使用される溶媒としては、反応に影響を与えないものであればいずれも使用出来、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、3-メトキシ-1-ブタノール、エチルセロソルフ、メチルセロソルフ等のアルコール類、ピリジン、アセトン等を挙げることができる。塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジフェニルエーテル等のエーテル類、酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル類、*N,N*-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチリン酸トリアミド等の非プロトン性極性溶媒又はその混合溶媒などが挙げられる。該反応は、通常-20～150℃、好ましくは0～150℃にて行なわれ、反応は一般に5分～30時間で終了す

くは50～120℃に反応温度を維持することによりアシル化反応は有利に進行する。

一般式(4)又は(5)の化合物を環化して一般式(1)の化合物を得る反応は、適当な溶媒中、塩基性化合物又は酸、好ましくは酸の存在下又は非存在下に行なわれる。用いられる塩基性化合物としては、公知のものを広く使用出来、例えばトリエチルアミン、トリメチルアミン、ピリジン、ジメチルアニリン、*N*-メチルモルホリン、1,5-ジアザビシクロ[4,3,0]ノネン-5(DBN)、1,5-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデセン-5(DBU)、1,4-ジアザビシクロ[2,2,2]オクタン(DABCO)等の有機塩基、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基が挙げられる。酸としては、例えば塩酸、硫酸、臭化水素、硝酸、^酸ポリリン酸等の無機酸、*p*-トルエンスルホン酸、

る。

また一般式(1f)で表わされる本発明の化合物のうちフェニル環上の置換基がアミノ基を示す化合物は、フェニル環上の置換基がニトロ基を示す化合物を還元することにより容易に製造される。この還元には例えば芳香族ニトロ基を芳香族アミノ基に還元する通常の条件を採用でき、より具体的には亜硫酸ソーダ、亜硫酸ガス等の還元剤を用いる方法、パラジウム-炭素等の還元触媒を用いる接触還元法等を用いることができる。

上記一般式(1)で表わされる本発明の化合物のうち R^2 が水素原子を示す化合物は、対応する R^2 が低級アルコキシ基を示す化合物をエーテル分解することによつても製造される。このエーテル分解は例えば三臭化硼素、三弗化硼素、塩化アルミニウム等のルイス酸の存在下に行なわれる。斯かるルイス酸は原料化合物に対して通常過剰量用いるのがよい。また反応温度は通常-30℃～室温程

度である。

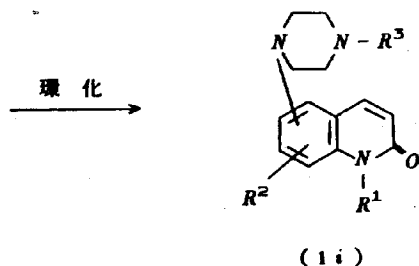
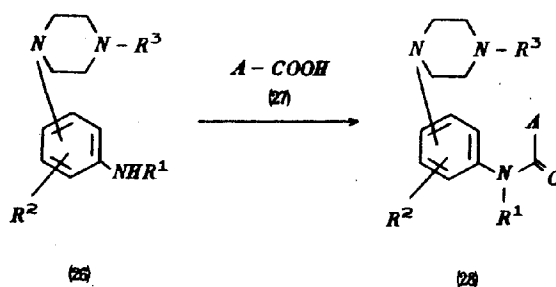
一般式(1)で表わされる本発明の化合物のうち R^3 が水酸基又はアミノ基を示す化合物は、対応する R^3 が低級アルカノイルオキシ基又は置換基として低級アルカノイル基を有するアミノ基を示す化合物をそれぞれ加水分解することによつても製造される。この加水分解は適当な溶媒中酸又は塩基性化合物の存在下にて行なわれる。溶媒としては例えば水、メタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール類、ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類、これらの混合溶媒等を挙げることができる。酸としては例えば塩酸、硫酸、臭化水素酸等の鉱酸等を、また塩基性化合物としては例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム等の金属水酸化物等をそれぞれ挙げることができる。該反応は通常室温～150℃、好ましくは80～120℃にて好適に進行し、一般に1～15時間程度で反応は終了す

る。

また一般式(1)で表わされる本発明の化合物のうち R^3 が低級アルカノイルアミノ基又は低級アルカノイルオキシ基を示す化合物は R^3 がアミノ基又は水酸基を示す化合物をアシル化することによつても製造される。このアシル化反応は、前記一般式(4)の化合物のアシル化と同様の反応条件下にて行なうのがよい。

一般式(1)の化合物は反応行程式-11に示す方法によつても製造される。

反応行程式-11



〔式中 A は $R^7CH=CH-$ (R^7 は低級アルコキシ基又はハロゲン原子)、 $\begin{smallmatrix} R^8O \\ R^9O \end{smallmatrix}CHCH_2-$ (R^8 及び R^9 は低級アルキル基)又は $CH\equiv C-$ を示す。 R^1 、 R^2 及び R^3 は前記に同じ。〕

一般式(4)の化合物と一般式(5)の化合物との反応は、前記一般式(4)の化合物と一般式(6)の化合物と同様の反応条件下にて行なわれる。

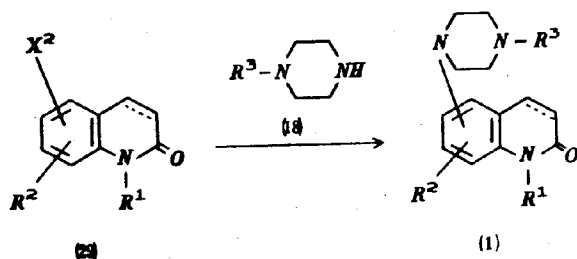
一般式(4)の化合物の環化は、酸の存在下無溶媒下で又は適当な溶媒中にて行なわれる。酸としては特に限定されず通常の無機酸や有機酸を広く使用でき、具体的には塩酸、臭化水素酸、硫酸等の無機酸、塩化アルミニウム、三弗化硼素、四塩化

チタン等のルイス酸、辛酸、酢酸、エタンスルホン酸、 p -トルエンスルホン酸等の有機酸等を例示し得る。これらの酸のうち塩酸、臭化水素酸、硫酸等が好ましい。斯かる酸の使用量としては、通常一般式(4)の化合物に対して少くとも等重量、好ましくは10～50倍重量の酸を用いるのがよい。また溶媒としては通常の不活性溶媒を広く使用でき、例えば水、メタノール、エタノール、プロパノール等の低級アルコール類、ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、アセトン、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミド等を例示できる。これらのうちで前記低級アルコール類、エーテル類、アセトン、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の水溶性溶媒が好ましい。該反

反応は通常0～100℃、好ましくは室温～60℃にて行なわれ、通常5分～6時間程度で反応は終了する。

一般式(1)の化合物は反応行程式-12に示す方法によつても製造される。

反応行程式-12



〔式中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 X^2 及びカルボスチリル骨格の3位と4位との炭素間結合は前記に同じ。〕

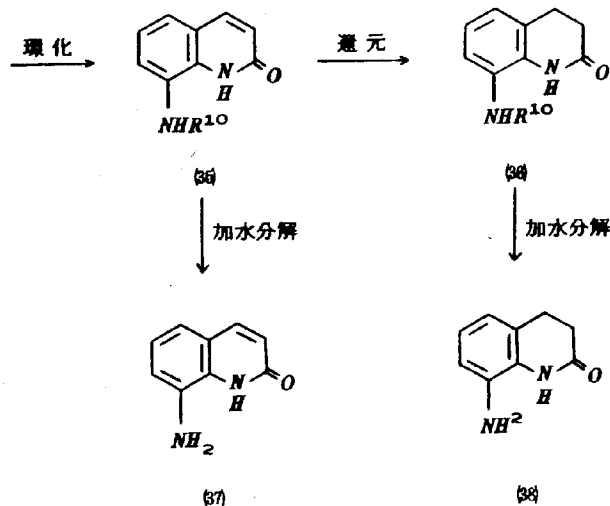
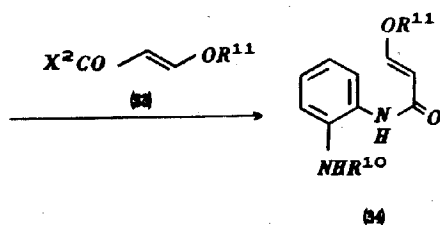
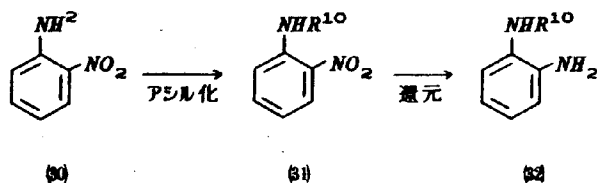
一般式(2)の化合物と一般式(3)の化合物との反応は、一般に適当な不活性溶媒中、塩基性縮合剤の存在下又は非存在下にて行なわれる。用いられる不活性溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、

キシレン等の芳香族炭化水素類、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、3-メトキシ-1-ブタノール、エチルセロソルフ、メチルセロソルフ等のアルコール類、ピリジン、アセトン、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミド等を挙げる事ができる。また塩基性縮合剤としては例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、トリエチルアミン等を挙げる事ができる。一般式(2)の化合物と一般式(3)の化合物との使用割合としては特に限定がなく広い範囲内で適宜選択すればよいが、前者に対して後者を通常少なくとも等モル量程度、好ましくは等モル～5倍モル量用いるのがよい。該反応は通常室温～180℃程度、好ましくは100～150℃にて行なわれ、一般に3～30時間程度で反応は終了する。また

該反応においては触媒として銅粉を用いると反応は有利に進行する。

上記一般式(2)の化合物のうち R^1 及び R^2 が水素原子でありアミノ基が8位に置換した化合物(一般式(4)又は(5)の化合物)は下記反応行程式-13に示す方法によつても製造される。

反応行程式-13



〔式中 R^{10} は低級アルカノイル基、 R^{11} は低級アルキル基を示す。 X^2 は前記に同じ。〕

一般式(4)の化合物のアシル化は、前記一般式(2)の化合物のアシル化と同様の反応条件下に行なわれる。一般式(4)の化合物のニトロ基の還元は、前記一般式(2)又は(5)の還元と同様の反応条件下に行なわれる。一般式(2)の化合物と一般式(3)の化合物

との反応は、後者に対して前者を通常少なくとも等モル、好ましくは1~5倍モル量用いる以外は、前記化合物(4)と化合物(5)との反応において化合物(5)としてカルボン酸ハライドを用いる反応と同様の条件下に行なえばよいが、塩基性化合物の非存在下でも反応は進行する。一般式(4)の化合物の環化反応は、前記一般式(4)の化合物の環化反応と同様の反応条件下に行なうことができる。一般式(4)のカルボスチリル誘導体の還元は、前記一般式(14)のカルボスチリル誘導体の還元と同様の反応条件下に行なうことができる。一般式(4)又は(5)のカルボスチリル誘導体の加水分解反応は、前記一般式(1)の化合物のうち R^3 が低級アルカノイルアミノ基を示す化合物の加水分解反応と同様の反応条件下に行なうことができる。

本発明の一般式(1)で表わされるカルボスチリル誘導体は、医薬的に許容される酸を作用させることにより容易に酸付加塩とすることができる。該

ある。

一般式(1)の化合物は通常、一般的な医薬製剤の形態で用いられる。製剤は通常使用される充填剤、増量剤、結合剤、付湿剤、崩壊剤、表面活性剤、滑沢剤などの稀釈剤あるいは賦形剤を用いて調製される。この医薬製剤としては各種の形態が治療目的に応じて選択でき、その代表的なものとして錠剤、丸剤、散剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤、カプセル剤、坐剤、注射剤（液剤、懸濁剤等）などが挙げられる。錠剤の形態に成形するに際しては、担体としてこの分野で従来公知のものを広く使用でき、例えば乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、尿素、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、ケイ酸などの賦形剤、水、エタノール、プロパノール、単シロツブ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、セラック、メチルセルロース、リン酸カリウム、ポリビニルピロリドンなど

酸としては例えば、塩酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸等の無機酸、シュウ酸、マレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸等の有機酸を挙げることができる。

また本発明の一般式(1)で表わされるカルボスチリル誘導体のうち酸性基を有する化合物は、医薬的に許容される塩基性化合物を作用させることにより容易に塩を形成させることができる。該塩基性化合物としては例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム等を挙げることができる。

斯くして得られる各々の行程での目的化合物は、通常分離手段により容易に単離精製することができる。該分離手段としては、例えば溶媒抽出法、稀釈法、再結晶法、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー等を例示できる。

尚本発明は光学異性体も当然に包含するもので

の結合剤、乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、ラミナラン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、デンプン、乳糖などの崩壊剤、白糖、ステアリン、カカオバター、水素添加油などの崩壊抑制剤、第四級アンモニウム塩基、ラウリル硫酸ナトリウムなどの吸収促進剤、グリセリン、デンプンなどの保湿剤、デンプン、乳糖、カオリン、ベントナイト、コロイド状ケイ酸などの吸着剤、精製タルク、ステアリン酸塩、ホウ酸末、ポリエチレングリコールなどの滑沢剤などが例示できる。さらに錠剤は必要に応じて通常の剤皮を施した錠剤、例えば糖衣錠、ゼラチン被包錠、腸溶被錠、フィルムコーティング錠あるいは二重錠、多層錠とすることができる。丸剤の形態に成形するに際しては、担体としてこの分野で従来公知のものを広く使用でき、例えばブドウ糖、

乳糖、デンプン、カカオ脂、硬化植物油、カオリ
ン、タルクなどの賦形剤、アラビアゴム末、トラ
ガント末、ゼラチン、エタノールなどの結合剤、
ラミナランカンテンなどの崩壊剤などが例示でき
る。坐剤の形態に成形するに際しては、担体とし
て従来公知のものを広く使用でき、例えばポリエ
チレングリコール、カカオ脂、高級アルコール、
高級アルコールのエステル類、ゼラチン、半合成
グリセライドなどを挙げるができる。注射剤
として調製される場合には、液剤および懸濁剤は
殺菌され、かつ血液と等張であるのが好ましく、
これら液剤、乳剤および懸濁剤の形態に成形する
のに際しては、稀釈剤としてこの分野において慣
用されているものをすべて使用でき、例えば水、
エチルアルコール、プロピレングリコール、エト
キシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシ化
イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレン
ソルビタン脂肪酸エステル類などを挙げることが

れ、さらには必要に応じて単独で筋肉内、皮内、
皮下もしくは腹腔内投与される。坐剤の場合には
直腸内投与される。

本発明の強心剤の投与量は用法、患者の年齢、
性別その他の条件、疾患の程度などにより適宜選
択されるが、通常有効成分である一般式(1)の化合
物の量は1日当たり体重1kg当たり約0.1~1.0mgと
するのがよい。また、投与単位形態中に有効成分
を2~200mg含有せしめるのがよい。

以下に参考例及び実施例を挙げる。

参考例 1

濃硫酸500mlに外部水冷攪拌下に濃硝酸29.3
mlを滴下し、さらにm-クロロベンズアルデヒド
50gを5℃以下にて滴下する。室温にて1時間
攪拌後、反応混合物を水中に注入し、析出固体を
ろ取する。析出固体を水洗後、塩化メチレンに溶
解し、塩化メチレン層を希苛性ソーダ水溶液にて
洗い、さらに水洗後硫酸ナトリウムで乾燥し、溶

できる。なお、この場合等張性の溶液を調製する
に十分な量の食塩、ブドウ糖あるいはグリセリン
を強心剤中に含有せしめてもよく、また通常の溶
解補助剤、緩衝剤、無痛化剤などを添加してもよ
い。更に必要に応じて着色剤、保存剤、香料、風
味剤、甘味剤などや他の医薬品を該治療剤中に含
有せしめてもよい。

本発明の強心剤中に含有されるべき一般式(1)の
化合物の量はとくに限定されず広範囲に選択され
るが、通常全組成物中1~70重量%、好ましく
は1~30重量%である。

本発明の強心剤の投与方法にはとくに制限はな
く、各種製剤形態、患者の年齢、性別その他の条
件、疾患の程度などに応じた方法で投与される。
例えば錠剤、丸剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤
およびカプセル剤の場合には経口投与される。ま
た注射剤の場合には単独であるいはブドウ糖、ア
ミノ酸などの通常の補液と混合して静脈内投与さ

れる。62.3gの2-ニトロ-5-クロ
ロベンズアルデヒドを得る。

mp 65~69℃

参考例 2

2-ニトロ-5-クロロベンズアルデヒド100
gをトルエン1000mlに溶解する。次にp-ト
ルエンスルホン酸10g及びオルトチ酸エチル
87.8gを加え、室温にて1時間攪拌する。希苛
性ソーダ水溶液にて中和し、トルエン層を水洗後
無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、濃縮し、138
gのオイル状の2-ニトロ-5-クロロベンズア
ルデヒドジエチルアセタールを得る。

参考例 3

2-ニトロ-5-クロロベンズアルデヒドジエ
チルアセタール138gをDMF750mlに溶解
し、無水ピペラジン250gを加え80℃にて4
時間攪拌する。過剰のピペラジン及びDMFを減
圧留去し、残渣に希苛性ソーダ水溶液を加え、溶

解後塩化メチレンにて抽出する。塩化メチレン層を水洗後、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去する。残渣にイソプロピルアルコール850mlを加え、溶解する。濃HCl 65mlを加え、1時間加熱還流する。冷却後、析出結晶を濾取する。9.3gの2-ニトロ-5-ピペラジニルベンズアルデヒド・塩酸塩を得る。

m.p 195~201℃

参考例 4

2-ニトロ-5-ピペラジニルベンズアルデヒド・塩酸塩4.7gをピリジン500mlに溶解し、ピペリジン5g、マロン酸100gを加え5時間加熱還流する。冷却後析出結晶を濾取する。濾取した結晶にメタノール1000mlを加え1時間加熱還流する。冷却後濾取する。4.2gの2-ニトロ-5-ピペラジニルケイ皮酸を得る。

m.p 229~237℃

μで乾燥する。溶媒を留去し、メチルアルコールを加え、加熱後冷却し、濾取する。DMFにて再結晶し、4.5gの2-ニトロ-5-[4-(3,4-ジメトキシベンソイル)-1-ピペラジニル]ベンズアルデヒドの黄色結晶を得る。

m.p 196~198℃

参考例 7

2-ニトロ-5-[4-(3,4-ジメトキシベンソイル)-1-ピペラジニル]ベンズアルデヒド4gをピリジン20mlを加え、溶解し、マロン酸2.1g、ピペリジン0.4mlを加え、80℃にて4時間攪拌する。ピリジン及びピペリジンを濃縮し、希塩酸水溶液にあげ、塩化メチレンにて抽出する。塩化メチレン層を水洗し、溶媒を濃縮する。残渣にメタノールを加え、冷却し、析出結晶を濾取する。3.7gの2-ニトロ-5-[4-(3,4-ジメトキシベンソイル)-1-ピペラジニル]ケイ皮酸を得る。

参考例 5

2-ニトロ-5-ピペラジニルケイ皮酸10gをエチルアルコール100mlに懸濁し、外部氷冷攪拌下にチオニルクロライド3mlを滴下する。3時間加熱還流する。エチルアルコール、チオニルクロライドを留去し、残渣にイソプロパノールを加え、加熱溶解し、冷却する。析出する黄色結晶を濾取する。4.3gの2-ニトロ-5-ピペラジニルケイ皮酸エチルエステル塩酸塩を得る。

m.p 210~220℃

参考例 6

2-ニトロ-5-ピペラジニルベンズアルデヒド5gをDMF50mlに懸濁し、トリエチルアミン6mlを加え、外部氷冷攪拌下に3,4-ジメトキシベンソイルクロライド4.4gをDMF20mlに溶解した溶液を滴下する。室温にて2時間攪拌し、和食塩水の中にあける。塩化メチレンにて抽出、塩化メチレン層を水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。

m.p 197~202℃

参考例 8

2-ニトロ-5-[4-(3,4-ジメトキシベンソイル)ピペラジノ]ケイ皮酸12gを濃塩酸60mlに溶解する。この中に塩化第一スズ20gを濃塩酸40mlに溶解した溶液を室温にて滴下する。2時間攪拌後析出結晶を濾取する。この結晶をメタノール240mlに溶解し、10%苛性ソーダ水溶液にて中和し、析出結晶を濾取する。メタノール液を濃縮し、エタノールにて再結晶する。6.3gの2-アミノ-5-[4-(3,4-ジメトキシベンソイル)ピペラジノ]ケイ皮酸を得る。

m.p 168~170.5℃

淡黄色粉末状品

参考例 9

2-アミノ-5-[4-(3,4-ジメトキシベンソイル)ピペラジノ]ケイ皮酸5gをエタノール-水混合溶媒に溶解し、5%パラジウム炭素0.5

をを加え、常圧にて還元する。理論量の水を吸収させた後、触媒を濾過し、エタノール-水を濃縮乾固する。クロロホルムに溶解し、シリカゲルクロマトにより分離し、1.5gの3-[2-アミノ-5-{4-(3,4-ジメトキシベンゾイル)ピペラジノ}フェニル]プロピオン酸を得る。

mp 98~101℃

参考例 10

3-[2-アミノ-5-{4-(3,4-ジメトキシベンゾイル)ピペラジノ}フェニル]プロピオン酸4.4gを酢酸40mlに溶解し、無水酢酸1.1gを加え室温にて1時間攪拌する。酢酸を濃縮後、水を加える。析出結晶を濾取する。水洗後アセトン-水の混合溶媒にて再結晶する。1.5gの3-[2-アミノアセチル-5-{4-(3,4-ジメトキシベンゾイル)ピペラジノ}フェニル]プロピオン酸を得る。

mp 78.5~80.5℃

1-アセチルアミノ-2-(β -エトキシアクリロイルアミド)ベンゼン84.9gを得る。

参考例 13

1-アセチルアミノ-2-(β -エトキシアクリロイルアミド)ベンゼン84.9gを濃硫酸中に室温攪拌下徐々に加える。添加終了後室温にてさらに2時間攪拌する。反応混合物を多量の氷水中に注ぎ込み、析出晶を濾取し、8-アセチルアミノカルボスチリル49.5gを得る。

参考例 14

8-アセチルアミノカルボスチリル15.0gをジオキサソラン300mlに懸濁し、10% Pd/C 2.0gを加え、70~80℃、常圧下に接触還元を行なう。反応終了後触媒を濾別し、溶媒を減圧留去して、8-アセチルアミノ-3,4-ジヒドロカルボスチリル14.3gを得る。

参考例 15

8-アセチルアミノ-3,4-ジヒドロカルボス

参考例 11

o-ニトロアニリン300gを無水酢酸620mlに溶解し、40~50℃で3時間攪拌する。反応混合物を氷水中に注ぎ込み、析出晶を濾取し、乾燥する。得られるo-アセチルアミノニトロベンゼンをメタノール2.4Lに懸濁し、10% Pd/C 2.0gを加え、常温、常圧で接触還元を行なう。反応終了後触媒を濾別し、溶媒を減圧留去すると結晶が得られる。これをエタノールで洗浄し、得られる結晶を五酸化リン上で減圧乾燥してo-アミノアセトアニリド248gを得る。

参考例 12

o-アセチルアミノアニリン248gをジメチルホルムアミド1Lに溶解し、室温攪拌下に β -エトキシアクリル酸クロリド114gのジメチルホルムアミド400ml溶液を3.5時間要して滴下する。その後同温度にてさらに30分攪拌する。反応混合物を氷水中に注ぎ込み析出晶を濾取して

チリル11.8gを20%塩酸90mlに懸濁し、加熱還流下に1時間攪拌する。反応混合物を氷水中に注ぎ込み、5N-水酸化ナトリウムで中和し、さらに飽和重曹水を加えてpH=8とする。析出晶を濾取し、8-アミノ-3,4-ジヒドロカルボスチリル7.87gを得る。

参考例 16

8-アセチルアミノカルボスチリル21.5gを20%塩酸190mlに懸濁し、加熱還流下に1時間攪拌する。反応混合物を氷水中に注ぎ込み、5N-水酸化ナトリウムで中和する。析出晶を濾取して、8-アミノカルボスチリル15.47gを得る。

実施例 1

6-アミノ-3,4-ジヒドロカルボスチリル9.36g、ビス-(β -プロモエチル)アミン・1臭化水素酸塩18g及びメタノール70mlの混合物を15時間攪拌還流する。冷後炭酸ナトリウム3.06gを加えて8時間攪拌還流する。冷後析

出する結晶を濾取する。メタノールで洗浄し、
9.1 g の 6-(1-ピペラジニル)-3,4-ジヒ
ドロカルボスチリル・臭化水素酸塩を得る。

mp 289~293℃(分解)

(メタノール-水)

無色針状晶

元素分析

	C	H	N
計算値(%)	50.00	5.77	13.46
実測値(%)	49.95	5.82	13.50

実施例 1 と同様にして実施例 2 の化合物を得る。

実施例 2

5-(1-ピペラジニル)-3,4-ジヒドロカ
ルボスチリル・1塩酸塩・1水和物

mp 300℃以上(メタノール)

無色針状晶

実施例 3

6-アミノ-3,4-ジヒドロカルボスチリル

実施例 4

6-[4-(4-メトキシベンジル)-1-ピ
ペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル

mp 196~198℃(エタノール)

無色針状晶

実施例 5

5-[4-(p-トルエンスルホニル)-1-
ピペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル

mp 302~304℃(ジメチルホルムアミド)

無色粉末状晶

実施例 6

6-(4-フチル-1-ピペラジニル)-3,4-
ジヒドロカルボスチリル・1塩酸塩・1水和塩

mp 279~281℃(分解)(メタノール)

実施例 7

5-(4-ベンゾイル-1-ピペラジニル)-
3,4-ジヒドロカルボスチリル

mp 248~251℃(エタノール)

9.36 g、N,N-(ジ-β-ブロモエチル)-

3,4-ジメトキシベンズアミド 18.3 g 及びメタ
ノール 70 ml の混合物を 15 時間攪拌還流する。

冷後炭酸カリウム 3.06 g を加えて 8 時間攪拌還
流する。冷後析出する結晶を濾取する。メタノー
ルで洗浄し、エタノール-クロロホルムで再結晶
して 8.5 g の 6-[4-(3,4-ジメトキシベン
ゾイル)-1-ピペラジニル]-3,4-ジヒドロ
カルボスチリルを得た。

mp 238~239.5℃

無色粒状晶

元素分析

	C	H	N
計算値(%)	66.84	6.33	10.63
実測値(%)	66.71	6.51	10.52

実施例 3 と同様にして実施例 4~9 の化合物
を得た。

無色針状晶

実施例 8

6-(4-ベンゾイル-1-ピペラジニル)-
3,4-ジヒドロカルボスチリル

mp 221~222.5℃(エタノール)

淡黄色粒状晶

実施例 9

5-[4-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-
1-ピペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチ
リル

mp 207~208℃(エタノール)

無色粉末状晶

実施例 10

5-[4-(3,4,5-トリメトキシベンゾイル)-
1-ピペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボス
チリル

mp 250~251.5℃(イソプロパノール)

無色粒状晶

実施例 11

6-[4-(3,4,5-トリメトキシベンゾイル)-1-ピペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル

mp 180~182℃(イソプロパノール)

無色粒状品

実施例 12

6-[4-(4-メトキシベンゾイル)-1-ピペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル

水和物

mp 212~213℃(メタノール)

無色針状品

実施例 13

6-(4-アセチル-1-ピペラジニル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル

mp 203~205℃(イソプロパノール)

淡黄茶色針状品

mp 250~252℃(メタノール)

無色粉末状品

実施例 18

5-[4-(3,5-ジクロロベンゾイル)-1-ピペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル

mp 255~257℃

(メタノール-クロロホルム)

無色針状品

実施例 19

6-[4-(4-ブロモベンゾイル)-1-ピペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル

mp 233~234.5℃

無色粒状品(メタノール-クロロホルム)

実施例 20

5-[4-(4-シアノベンゾイル)-1-ピペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル

mp 266~269℃

実施例 14

6-(4-フロイル-1-ピペラジニル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル

mp 206.5~207.5℃(エタノール)

淡黄色粒状品

実施例 15

6-[4-(2-プロピニル)-1-ピペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル

mp 174~176℃(イソプロパノール)

実施例 16

6-[4-(4-クロロベンゾイル)-1-ピペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル

mp 233~235℃

淡黄色針状品(メタノール)

実施例 17

5-[4-(3,4-ジクロロベンゾイル)-1-ピペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル

無色粒状品(メタノール-クロロホルム)

実施例 21

6-[4-(4-ニトロベンゾイル)-1-ピペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル

mp 235.5~236.5℃

(メタノール-クロロホルム)

黄色リン片状品

実施例 22

6-[4-(3,5-ジニトロベンゾイル)-1-ピペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル

mp 262~264℃

(メタノール-クロロホルム)

赤黒色針状品

実施例 23

6-[4-(4-アミノベンゾイル)-1-ピペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル

mp 244~246℃

淡黄色針状晶(エタノール)

実施例 24

5-[4-(4-ヒドロキシベンゾイル)-1-
-ピペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリ
ル

300℃以上(メタノール-クロロホルム)

無色粒状晶

実施例 25

6-[4-(3,4-メチレンジオキシベンゾイ
ル)-1-ピペラジニル]-3,4-ジヒドロカル
ボスチリル

m.p. 191~192.5℃(メタノール)

無色針状晶

実施例 26

5-[4-(4-メチルベンゾイル)-1-ピ
ペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル

m.p. 239.5~240℃

(クロロホルム-エーテル)

実施例 30

5-[4-(2-プロピニル)-1-ピペラジ
ニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル

m.p. 225~226℃(クロロホルム)

淡黄色粉末状晶

実施例 31

6-[4-(2-ブテニル)-1-ピペラジニ
ル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル

m.p. 242~245℃(分解)

実施例 32

1-ベンジル-6-[4-(3,4-ジメトキシ
ベンゾイル)-1-ピペラジニル]-3,4-ジヒ
ドロカルボスチリル・水和物

m.p. 131.5~132.5℃(エタノール)

黄色粉末状晶

実施例 33

1-アリル-5-[4-(3,4-ジメトキシベ
ンゾイル)-1-ピペラジニル]-3,4-ジヒド

無色粉末状晶

実施例 27

6-[4-(メタンスルホニル)-1-ピペラ
ジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル

m.p. 241.5~243℃

無色粒状晶(メタノール)

実施例 28

5-(4-エチル-1-ピペラジニル)-3,4-
-ジヒドロカルボスチリル・1塩酸塩

m.p. 293~296℃(分解)(メタノール)

無色粒状晶

実施例 29

6-(4-アリル-1-ピペラジニル)-3,4-
-ジヒドロカルボスチリル

m.p. 175~176℃

(クロロホルム-エーテル)

無色リン片状晶

ロカルボスチリル・水和物

m.p. 120~122℃(メタノール-エーテル)

無色粒状晶

実施例 34

1-(2-プロピニル)-6-[4-(3,4-ジ
メトキシベンゾイル)-1-ピペラジニル]-
3,4-ジヒドロカルボスチリル

m.p. 152~154℃(エタノール)

淡黄色針状晶

実施例 35

1-メチル-6-[4-(3,4-ジメトキシベ
ンゾイル)-1-ピペラジニル]-3,4-ジヒド
ロカルボスチリル

m.p. 146.5~147.5℃(イソプロパノール)

淡黄色粒状晶

実施例 36

8-メトキシ-6-[4-(3,4-ジメトキシ
ベンゾイル)-1-ピペラジニル]-3,4-ジヒ

ドロカルボスチリル

mp 162.5~163.5℃ (イソプロパノール)

無色針状晶

実施例 37

6-[4-(3-クロロベンゾイル)-1-ピ
ペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル

mp 195~197.5℃

無色リン片状晶(メタノール)

実施例 38

5-[4-(4-メトキシベンゾイル)-1-ピ
ペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル

mp 219~220℃

(メタノール-クロロホルム)

無色針状晶

実施例 39

5-[4-(4-エトキシカルボニルメチル)-1-ピ
ペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル

mp 206~208℃ (メタノール)

ニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル・1塩酸
塩

mp 274~276℃ (分解) (メタノール)

無色粉末状晶

実施例 44

6-[4-(4-クロロベンジル)-1-ピペ
ラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル

mp 190~191.5℃

(クロロホルム-メタノール)

無色針状晶

実施例 45

5-[4-(3,4-ジクロロベンジル)-1-ピ
ペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル
1塩酸塩・1水和物

mp 298.5~300℃ (分解) (メタノール)

無色粒状晶

実施例 46

5-[4-(4-ニトロベンジル)-1-ピペ

無色針状晶

実施例 40

5-[4-(4-ホルミル)-1-ピペラジニ
ル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル

mp 263~265℃

無色粒状晶(メタノール)

実施例 41

6-(4-エトキシカルボニル-1-ピペラジ
ニル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル

mp 182.5~184℃

無色針状晶(イソプロパノール)

実施例 42

5-[4-(4-メトキシベンジル)-1-ピ
ペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル

mp 194~196℃ (メタノール)

無色針状晶

実施例 43

6-[4-(2-フェネチル)-1-ピペラジ

ラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル

mp 268~271℃ (分解) (メタノール)

淡黄色粉末状晶

実施例 47

5-[4-(4-アミノベンジル)-1-ピペ
ラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル・2
塩酸塩・1水和物

mp 224~227℃ (分解)

(メタノール-エーテル)

黄色粒状晶

実施例 48

6-[4-(4-メチルベンジル)-1-ピペ
ラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル・2
塩酸塩

mp 272~273℃ (分解)

(メタノール-水)

無色粉末状晶

実施例 49

5-[4-(3,4-ジメトキシベンジル)-1-
ピペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリ
ル・2塩酸塩

m.p 270~272.5℃(分解)

実施例 50

6-(4-エトキシカルボニル-1-ピペラジ
ニル)カルボスチリル

m.p 223~224℃(メタノール)

黄色針状晶

実施例 51

6-[4-(3-クロロベンゾイル)-1-ピ
ペラジニル]カルボスチリル

m.p 250.5~252℃

(メタノール-クロロホルム)

黄色粉末状晶

実施例 52

6-[4-(4-クロロベンゾイル)-1-ピ
ペラジニル]カルボスチリル

m.p 249.5~250℃

(メタノール-クロロホルム)

黄色針状晶

実施例 56

6-[4-(4-シアノベンゾイル)-1-ピ
ペラジニル]カルボスチリル

m.p 300~301℃(分解)

(エタノール-クロロホルム)

黄色粉末状晶

実施例 57

6-[4-(3,4-メチレンジオキシベンゾイ
ル)-1-ピペラジニル]カルボスチリル

m.p 266~267℃(分解)

(メタノール-クロロホルム)

黄色粉末状晶

実施例 58

6-[4-(4-ニトロベンゾイル)-1-ピ

ペラジニル]カルボスチリル

m.p 265~266℃

(メタノール-クロロホルム)

黄色粉末状晶

実施例 53

6-[4-(4-メトキシベンゾイル)-1-
ピペラジニル]カルボスチリル

m.p 230~233℃

(クロロホルム-メタノール)

黄色針状晶

実施例 54

6-[4-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-
1-ピペラジニル]カルボスチリル

m.p 265~266.5℃(分解)

(メタノール-クロロホルム)

黄色粒状晶

実施例 55

6-[4-(3,4,5-トリメトキシベンゾイ
ル)カルボスチリル

m.p 265~266℃(分解)

(メタノール-クロロホルム)

黄色針状晶

実施例 59

6-[4-(4-アミノベンゾイル)-1-ピ
ペラジニル]カルボスチリル

m.p 287~290℃(クロロホルム-メタノール)

黄色粉末状晶

実施例 60

6-(4-ベンゾイル-1-ピペラジニル)カ
ルボスチリル

m.p 264~265℃

(エタノール-クロロホルム)

黄色針状晶

実施例 61

5-[4-(4-アセチルアミノベンゾイ
ル)-1-ピペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボス

チリル

mp 300℃以上(クロロホルム-メタノール)

無色粉末状晶

実施例 62

6-[4-(4-ホルミル)-1-ピペラジニル]カルボスチリル

mp 286.5~288℃(メタノール)

黄色鱗片状晶

実施例 63

6-[4-(4-メチルチオベンゾイル)-1-ピペラジニル]カルボスチリル

mp 247.5~249.5℃

(クロロホルム-メタノール)

黄色針状晶

実施例 64

6-[4-(3-ピリジルカルボニル)-1-ピペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル

mp 250~252℃(エタノール)

実施例 68

8-[4-(4-クロロベンゾイル)-1-ピペラジニル]カルボスチリル

mp 255.5~257℃

(エタノール-クロロホルム)

無色粉末状晶

実施例 69

8-[4-(3-クロロベンゾイル)-1-ピペラジニル]カルボスチリル

mp 208~209℃(エタノール)

無色粒状晶

実施例 70

8-[4-(2-クロロベンゾイル)-1-ピペラジニル]カルボスチリル

mp 239~240.5℃(エタノール)

無色針状晶

実施例 71

8-[4-(4-メトキシベンゾイル)-1-

黄色針状晶

実施例 65

6-[4-(4-メトキシフェニルアセチル)-1-ピペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル

mp 266~268.5℃(メタノール)

黄色粉末状晶

実施例 66

6-(4-フェニルプロピオニル-1-ピペラジニル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル

mp 189.5~191℃

(クロロホルム-メタノール)

黄色粒状晶

実施例 67

8-(4-ベンゾイル-1-ピペラジニル)カルボスチリル

mp 244~245℃(エタノール)

無色粉末状晶

ピペラジニル]カルボスチリル

mp 208~210℃(エタノール)

無色鱗片状晶

実施例 72

8-[4-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-1-ピペラジニル]カルボスチリル

mp 197~198℃(エタノール-エーテル)

無色鱗片状晶

実施例 73

8-[4-(3,4-メチレンジオキシベンゾイル)-1-ピペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル

mp 195~197℃(エタノール)

無色粒状晶

実施例 74

8-[4-(3-クロロベンゾイル)-1-ピペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル

mp 152~154℃(エタノール)

無色鱗片状品

実施例 75

8-[4-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-1-ピペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル

m.p. 145~148℃(エタノール)

無色鱗片状品

実施例 76

8-[4-(4-メチルチオベンゾイル)-1-ピペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル

m.p. 178~179.5℃(エタノール)

無色粒状品

実施例 77

7-[4-(2-クロロベンゾイル)-1-ピペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル

m.p. 194~195.5℃(メタノール)

無色針状品

ル)-1-ピペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル

m.p. 207~208℃(エタノール)

無色粉末状品

実施例 82

7-[4-(4-ニトロベンゾイル)-1-ピペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル

m.p. 240~242℃

(クロロホルム-メタノール)

黄色粒状品

実施例 83

7-[4-(3,4,5-トリメトキシベンゾイル)-1-ピペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル

m.p. 195~196.5℃(メタノール)

無色稜状品

実施例 84

7-(4-ベンゾイル-1-ピペラジニル)-

実施例 78

7-[4-(3-クロロベンゾイル)-1-ピペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル
m.p. 136.5~138.5℃(エタノール)

無色粉末状品

実施例 79

7-[4-(4-クロロベンゾイル)-1-ピペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル
m.p. 289~291℃

(クロロホルム-メタノール)

無色粉末状品

実施例 80

7-[4-(4-メトキシベンゾイル)-1-ピペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル
m.p. 231~233℃(エタノール)

無色針状品

実施例 81

7-[4-(3,4-メチレンジオキシベンゾイル)-1-ピペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル

m.p. 264.5~265.5℃

(クロロホルム-メタノール)

無色針状品

実施例 85

7-[4-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-1-ピペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル

m.p. 118~120℃(エタノール)

無色粒状品

実施例 86

7-[4-(4-メチルチオベンゾイル)-1-ピペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル

m.p. 258~260℃

(クロロホルム-メタノール)

無色稜状品

実施例 87

7-(4-フェニルプロピオニル-1-ピペラジニル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル

$m.p$ 183~184℃(エタノール)

無色針状晶

実施例 88

6-[4-(4-メトキシフェニルアセチル)-1-ピペラジニル]カルボスチリル

$m.p$ 224~225℃(エタノール)

黄色針状晶

実施例 89

6-[4-(4-ヒドロキシフェニルアセチル)-1-ピペラジニル]カルボスチリル

$m.p$ 300℃以上(ジメチルホルムアミド)

黄色粉末状晶

実施例 90

5-[4-(4-ニトロベンゾイル)-1-ピペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル

含むDMF 10 ml 溶液を徐々に滴下する。滴下後30分攪拌する。多量の飽和食塩水に注ぎクロロホルムにて抽出する。飽和重曹水、次に水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。クロロホルムを留去し、残渣の結晶をクロロホルム-エタノールで再結晶し、 $m.p$ 238~239.5℃の6-[4-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-1-ピペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル 3.8 g を得る。

無色粒状晶

元素分析

	C	H	N
計算値(%)	66.84	6.33	10.63
実測値(%)	66.69	6.49	10.51

実施例92と同様にして前記実施例32~36、41、50~61、63~91の化合物を得る。

実施例 93

6-ピペラジニル-3,4-ジヒドロカルボスチリル

$m.p$ 292~294℃(分解)

(メタノール-クロロホルム)

黄色粒状晶

実施例 91

5-[4-(4-アミノベンゾイル)-1-ピペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル

$m.p$ 285~287℃(分解)

(メタノール-クロロホルム)

無色粒状晶

実施例 92

6-(1-ピペラジニル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル・1臭化水素酸塩 3.5 g をジメチルホルムアミド(以下「DMF」と略す) 40 ml に懸濁し、炭酸水素ナトリウム 9.60 g を加え室温にて30分攪拌して6-(1-ピペラジニル)-3,4-ジヒドロカルボスチリルとした後、トリエチルアミン 2.34 ml を加え、室温にて攪拌下に3,4-ジメトキシベンゾイルクロライド 2.9 g を

リル・1臭化水素酸塩 1.0 g をDMF 15 ml に懸濁し、炭酸水素ナトリウム 2.96 g を加えて室温にて攪拌(30分)し、6-ピペラジニル-3,4-ジヒドロカルボスチリルとし、次にトリエチルアミン 0.62 ml を加えた後、 m -クロロベンゾイルクロライド 5.32 g のDMF 5 ml に溶液を徐々に滴下する。滴下後、室温にて1時間攪拌する。多量の水に注ぎクロロホルムで抽出する。飽和炭酸水素ナトリウム、水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。クロロホルムを留去し、残渣結晶をメタノールで再結晶し、 $m.p$ 197~197.5℃の6-[4-(3-クロロベンゾイル)-1-ピペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル 0.4 g を得た。

無色リン片状晶

元素分析

	C	H	N
計算値(%)	65.04	5.42	11.38

実測値(%) 64.99 5.35 11.45

実施例 94

6-(1-ピペラジニル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル・1臭化水素酸塩3.5gをDMF 40 mlに懸濁し炭酸水素ナトリウム9.60gを加えて室温にて30分攪拌して6-(1-ピペラジニル)-3,4-ジヒドロカルボスチリルとした後、トリエチルアミン2.34mlを加え室温にて攪拌下に4-クロルベンソイルクロライド2.5gを含むDMF 10ml溶液を徐々に滴下する。滴下後30分攪拌する。多量の水に注ぎクロロホルムにて抽出する。飽和重ソウ水、次に水洗し無水硫酸ナトリウムで乾燥する。クロロホルムを留去し、残渣の結晶をメタノールで再結晶し、mp 233~235℃の6-[4-(4-クロルベンソイル)-1-ピペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル0.7gを得る。

淡黄色針状晶

元素分析

	C	H	N
計算値(%)	69.04	6.30	13.15
実測値(%)	68.95	6.21	13.24

実施例 96

5-(1-ピペラジニル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル・1臭化水素酸塩3.5gをDMF 40 mlに懸濁し、炭酸水素ナトリウム9.60gを加えて室温にて30分攪拌して5-(1-ピペラジニル)-3,4-ジヒドロカルボスチリルとした後、トリエチルアミン2.34mlを加え室温にて攪拌下に3,5-ジクロルベンソイルクロライド3.0gを含むDMF 10ml溶液を徐々に滴下する。滴下後40分攪拌する。多量の水に注ぎクロロホルムにて抽出する。飽和重ソウ水、次に水洗し無水硫酸ナトリウムで乾燥する。クロロホルムを留去し、残渣の結晶をメタノール-クロロホルムで再結晶し、mp 255~257℃の5-[4-(3,5-

元素分析

	C	H	N
計算値(%)	65.04	5.42	11.38
実測値(%)	64.89	5.30	11.51

実施例 95

5-(1-ピペラジニル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル2.6g及びトリエチルアミン2.34mlをDMF 40 mlに溶解し、室温にて攪拌下に4-メトキシベンソイルクロライド2.5gを含むDMF 10ml溶液を徐々に滴下する。滴下後30分攪拌する。多量の水に注ぎクロロホルムにて抽出する。飽和重ソウ水、次に水洗し無水硫酸ナトリウムで乾燥する。クロロホルムを留去し、残渣の結晶をメタノール-クロロホルムで再結晶し、mp 219~220℃の5-[4-(4-メトキシベンソイル)-1-ピペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル1.1gを得る。

無色針状晶

ジクロルベンソイル)-1-ピペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル1.8g得る。

無色針状晶

元素分析

	C	H	N
計算値(%)	59.55	4.71	10.42
実測値(%)	59.43	4.83	10.31

実施例 97

6-(1-ピペラジニル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル2.6g及び炭酸水素ナトリウム1gをジメチルスルホキシド50mlに加え、氷冷下にて攪拌下に4-ブロモベンソイルクロライド3.2gを含むジメチルスルホキシド20ml溶液を徐々に滴下する。滴下後室温にて60分攪拌する。多量の水に注ぎクロロホルムにて抽出する。飽和重ソウ水、次に水洗し無水硫酸ナトリウムで乾燥する。クロロホルムを留去し、残渣の結晶をメタノール-クロロホルムで再結晶し、mp 233~

234.5℃の6-[4-(4-プロモベンソイル)-1-ピペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル0.8g得る。

無色粒状晶

元素分析

	C	H	N
計算値(%)	57.97	4.83	10.14
実測値(%)	57.79	4.71	10.23

実施例 98

5-(1-ピペラジニル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル2.6g及びトリメチルアミン2mlをDMF 40mlに加え、室温にて攪拌下に4-シアノベンソイルクロライド2.4gを含むDMF 10ml溶液を徐々に滴下する。滴下後40~50℃にて30分攪拌する。多量の水に注ぎクロロホルムにて抽出する。飽和重ソウ水、次に水洗し無水硫酸ナトリウムで乾燥する。クロロホルムを留去し、残渣の結晶をメタノール-クロロホルムで再結晶

~236.5℃の6-[4-(4-ニトロベンソイル)-1-ピペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル2.4g得る。

元素分析

	C	H	N
計算値(%)	63.15	5.30	14.73
実測値(%)	63.09	5.35	14.77

実施例 100

6-(1-ピペラジニル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル2.6g及びトリエチルアミン2.34mlをジメチルスルホキシド40mlに加え室温にて攪拌下に3,5-ジニトロベンソイルクロライド3.3gを含むジメチルスルホキシド10ml溶液を徐々に滴下する。滴下後30分攪拌する。多量の水に注ぎクロロホルムにて抽出する。飽和重ソウ水、次に水洗し無水硫酸ナトリウムで乾燥する。クロロホルムを留去し、残渣の結晶をメタノール-クロロホルムで再結晶し、mp 262~264℃の

し、mp 266~269℃の5-[4-(4-シアノベンソイル)-1-ピペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル1.9g得る。

無色粒状晶

元素分析

	C	H	N
計算値(%)	70.00	5.56	15.56
実測値(%)	70.14	5.71	15.43

実施例 99

6-(1-ピペラジニル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル2.6g及びピリジン2mlをDMF 40mlに加え、室温にて攪拌下に4-ニトロベンソイルクロライド2.7gを含むDMF 10ml溶液を徐々に滴下する。滴下後同温度で30分攪拌する。多量の水に注ぎクロロホルムにて抽出する。飽和重ソウ水、次に水洗し無水硫酸ナトリウムで乾燥する。クロロホルムを留去し、残渣の結晶をメタノール-クロロホルムで再結晶し、mp 235.5

6-[4-(3,5-ジニトロベンソイル)-1-ピペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル0.3g得る。

赤黒色針状晶

元素分析

	C	H	N
計算値(%)	56.47	4.47	16.47
実測値(%)	56.34	4.61	16.35

実施例 101

6-[4-(4-ニトロベンソイル)-1-ピペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル400mgをメタノール20mlに加え、10%パラジウム-炭素50mgを触媒として室温、常圧にて還元する。水素の吸収が終了後触媒を濾去する。母液を減圧留去後残渣をシリカゲルクロマト精製後、エタノールで再結晶し、mp 244~246℃の6-[4-(4-アミノベンソイル)-1-ピペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル

210 町を得る。

淡黄色針状晶

元素分析

	C	H	N
計算値(%)	68.57	6.29	16.00
実測値(%)	68.70	6.18	16.14

実施例101と同様にして5-[4-(4-アミノベンジル)-1-ピペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル・2塩酸塩・1水和物を得る。

mp 224~227℃(分解)

(メタノール-エーテル)

黄色粒状晶

実施例 102

5-[4-(4-メトキシベンゾイル)-1-ピペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル 300 町及び塩化メチレン 7 ml の混合物を 0~5℃にて攪拌下に三臭化硼素の塩化メチレン 2

の水に注ぎクロロホルムにて抽出する。飽和重ソウ水、次に水洗し無水硫酸ナトリウムで乾燥する。クロロホルムを留去し、残渣の結晶をメタノールで再結晶し、mp 250~252℃の5-[4-(3,4-ジクロルベンゾイル)-1-ピペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル 1.2 町得る。

無色粉末状晶

元素分析

	C	H	N
計算値(%)	59.55	4.71	10.42
実測値(%)	59.38	4.82	10.34

実施例 104

6-(1-ピペラジニル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル 2.6 町及びトリエチルアミン 2.34 ml を DMF 40 ml に加え、室温にて攪拌下に 3,4-メチレンジオキシベンゾイルクロライド 2.7 町を含む DMF 10 ml 溶液を徐々に滴下する。滴下後 30 分攪拌する。多量の水に注ぎクロロホルム

ml 溶液を徐々に滴下する。滴下後同温度にて 30 分攪拌し、約 1 時間かけて室温まで昇温する。多量の水に注ぎ、析出する結晶を濾取する。メタノール-クロロホルムで再結晶して mp 300℃以上の 5-[4-(4-ヒドロキシベンゾイル)-1-ピペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル 150 町を得る。

無色粒状晶

元素分析

	C	H	N
計算値(%)	68.38	5.98	11.97
実測値(%)	68.21	6.11	11.83

実施例 103

5-(1-ピペラジニル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル 2.6 町及び DBU 4 ml を DMF 40 ml に加え、室温にて攪拌下に 3,4-ジクロルベンゾイルクロライド 3.0 町を含む DMF 10 ml 溶液を徐々に滴下する。滴下後 30 分攪拌する。多量

にて抽出する。飽和重ソウ水、次に水洗し無水硫酸ナトリウムで乾燥する。クロロホルムを留去し、残渣の結晶をメタノールで再結晶し、mp 191~192.5℃の 6-[4-(3,4-メチレンジオキシベンゾイル)-1-ピペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル 1.6 町得る。

無色針状晶

元素分析

	C	H	N
計算値(%)	66.49	5.54	11.08
実測値(%)	66.35	5.67	10.94

実施例 105

5-(1-ピペラジニル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル 2.6 町及びトリエチルアミン 2.34 ml をクロロホルム 50 ml に加え、室温にて攪拌下に 4-メチルベンゾイルクロライド 2.3 町を含むクロロホルム 10 ml 溶液を徐々に滴下する。滴下後 30 分攪拌する。反応終了後更にクロロホルム

を100 ml加えて多量の水に注ぎクロロホルムを分離し、クロロホルム層を飽和重ソウ水、次に水洗し無水硫酸ナトリウムで乾燥する。クロロホルムを留去し、残渣の結晶をクロロホルム-エーテルで再結晶し、 $m.p$ 239.5~240℃の5-[4-(4-メチルベンゾイル)-1-ピペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル1.8 gを得る。

無色粉末状晶

元素分析

	C	H	N
計算値(%)	72.21	6.59	12.03
実測値(%)	72.34	6.44	11.94

実施例 106

6-(1-ピペラジニル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル1.2 g、炭酸カリウム1.17 g及びDMF 20 mlの混合物に4-メトキシベンジルクロライド720 mgを加えて80℃にて2.5時間撹拌する。多量の飽和食塩水に注ぎ、クロロホルム

量の水に注ぎクロロホルムにて抽出する。水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥しクロロホルムを留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製後、メタノールで再結晶し、 $m.p$ 194~196℃の5-[4-(4-メトキシベンジル)-1-ピペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル60 mgを得た。

無色針状晶

元素分析

	C	H	N
計算値(%)	71.79	7.12	11.97
実測値(%)	71.84	7.05	11.89

実施例 108

6-(1-ピペラジニル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル1.2 g、炭酸ナトリウム1.17 g及びDMF 20 mlの混合物に2-フェニチルクロライド646 mgを加えて80~100℃にて2.5時間撹拌する。多量の水に注ぎクロロホルムにて抽

出する。水洗後無水硫酸ナトリウムで乾燥、クロロホルムを留去後、残渣をシリカゲルクロマト精製後エタノールで再結晶し、 $m.p$ 196~198℃の6-[4-(4-メトキシベンジル)-1-ピペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル950 mgを得る。

無色針状晶

元素分析

	C	H	N
計算値(%)	70.00	7.22	11.67
実測値(%)	69.91	7.15	11.71

実施例106と同様にして、前記実施例44の化合物を得る。

実施例 107

5-ピペラジニル-3,4-ジヒドロカルボスチリル1.0 g、炭酸カリウム1.11 g、*p*-メトキシベンジルクロライド760 mg及びDMF 20 mlの混合物を70~80℃にて4時間撹拌する。多

量の水に注ぎクロロホルムにて抽出する。水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、クロロホルムを留去後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製後、メタノール-塩酸を用いて塩酸塩とし、メタノールで再結晶し、 $m.p$ 274~276℃(分解)の6-[4-(2-フェニチル)-1-ピペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル・塩酸塩0.6 gを得る。

無色粉末状晶

元素分析

	C	H	N
計算値(%)	67.82	7.05	11.30
実測値(%)	67.85	6.93	11.39

実施例 109

5-(1-ピペラジニル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル1.2 g、炭酸水素ナトリウム1.17 g及びDMF 20 mlの混合物に3,4-ジメトキシベンジルクロライド858 mgを加えて70~80℃にて2時間撹拌する。多量の水に注ぎクロロホ

ルムにて抽出する。水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、クロロホルムを留去後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製後、塩酸塩とし、 $\text{mp } 270 \sim 272.5^\circ\text{C}$ (分解) の 5-[4-(3,4-ジメトキシベンジル)-1-ピペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル・2塩酸塩 610 mg を得る。

元素分析

	C	H	N
計算値(%)	58.15	6.43	9.25
実測値(%)	58.08	6.51	9.14

実施例 110

6-(1-ピペラジニル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル 1.0 g、炭酸カリウム 1.11 g 及び DMF 20 ml の混合物に 4-クロロベンジルクロライド 78.0 mg を加えて 70~80°C で 4 時間攪拌する。多量の水に注ぎクロロホルム抽出する。クロロホルムを留去後、残渣をシリカゲルクロマ

トグラフィーで精製後、クロロホルム-エーテルで再結晶し、 $\text{mp } 298.5 \sim 300^\circ\text{C}$ (分解) の 5-[4-(3,4-ジクロロベンジル)-1-ピペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル・1塩酸塩・1水和物 0.17 g を得る。

無色粒状晶

元素分析

	C	H	N
計算値(%)	54.00	5.44	9.45
実測値(%)	53.73	5.57	9.29

実施例 112

5-(1-ピペラジニル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル 1.2 g、炭酸カリウム 1.17 g、ベンゼン 50 ml の混合物に 4-ニトロベンジルクロライド 78.9 mg を加えて還流下 4 時間攪拌する。反応終了後ベンゼンを留去後、残渣をクロロホルムにとかし、クロロホルム層を水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、クロロホルムを留去後、残渣

トグラフィーで精製後、クロロホルム-メタノールで再結晶し、 $\text{mp } 190 \sim 191.5^\circ\text{C}$ の 6-[4-(4-クロロベンジル)-1-ピペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル 500 mg を得る。

無色針状晶

元素分析

	C	H	N
計算値(%)	67.51	6.23	11.81
実測値(%)	67.31	6.17	11.85

実施例 111

5-(1-ピペラジニル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル 1.2 g、炭酸カリウム 1.17 g 及び DMF 20 ml の混合物に 3,4-ジクロロベンジルクロライド 89.5 mg を加えて 60~70°C にて 3 時間攪拌する。多量の水に注ぎクロロホルムにて抽出する。水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、クロロホルムを留去後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製後、メタノール-塩酸で塩酸

をシリカゲルクロマトグラフィーで精製後、クロロホルム-エーテルで再結晶し、 $\text{mp } 268 \sim 271^\circ\text{C}$ (分解) の 5-[4-(4-ニトロベンジル)-1-ピペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル 0.26 g を得る。

淡黄色粉末状晶

元素分析

	C	H	N
計算値(%)	65.57	6.01	15.30
実測値(%)	65.43	5.89	15.42

実施例 113

5-(1-ピペラジニル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル 1.2 g、炭酸カリウム 1.17 g、ジメチルスルホキシド 20 ml の混合物に 4-アミノベンジルクロライド 65.0 mg を加えて 80°C にて 2.5 時間攪拌する。多量の水に注ぎクロロホルムにて抽出する。水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、クロロホルムを留去後、残渣をシリカゲルク

ロマトグラフィーで精製後、 $M\cdot OH/HCL$ で塩酸塩としてメタノール-エーテルで再結晶し、 mp 224~227℃(分解)の5-[4-(4-アミノベンジル)-1-ピペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル・2塩酸塩・1水和物0.4gを得る。

黄色粒状品

元素分析

	C	H	N
計算値(%)	56.20	6.60	13.11
実測値(%)	56.19	6.57	13.31

実施例 114

6-(1-ピペラジニル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル1.2g、炭酸カリウム1.17g、ヘキサメチルリン酸トリアミド20mlの混合物に4-ヒドロキシベンジルクロライド651mgを加えて90℃にて2.5時間撹拌する。多量の水に注ぎクロロホルムにて抽出する。水洗後、無水硫酸ナ

トリウムで乾燥、クロロホルムを留去後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製後、 $M\cdot OH/HCL$ で塩酸塩としてメタノール-水で再結晶し、 mp 272~273℃(分解)の6-[4-(4-メチルベンジル)-1-ピペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル2塩酸塩0.17gを得る。

無色粉末状品

元素分析

	C	H	N
計算値(%)	61.91	6.63	10.32
実測値(%)	61.86	6.59	10.39

実施例 116

5-(1-ピペラジニル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル1.2g、炭酸カリウム1.17g、ベンゼン50mlの混合物に4-シアノベンジルクロライド688mgを加えて3時間還流撹拌する。多量の飽和食塩水に注ぎクロロホルムにて抽出する。水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、クロロホルムを留去後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製後、5-[4-(4-シアノベンジル)

トリウムで乾燥、クロロホルムを留去後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製後、6-[4-(4-ヒドロキシベンジル)-1-ピペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル0.3gを得る。

元素分析

	C	H	N
計算値(%)	14.24	6.82	12.46
実測値(%)	14.33	6.74	12.37

実施例 115

6-(1-ピペラジニル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル1.2g、炭酸水素カリウム1.17g、DMF 20mlの混合物に4-メチルベンジルクロライド646mgを加えて80℃にて2.5時間撹拌する。多量の水に注ぎクロロホルムにて抽出する。水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、クロロホルムを留去後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製後、 $M\cdot OH/HCL$ で塩酸塩としてメタノ

ール-水で再結晶し、 mp 272~273℃(分解)の6-[4-(4-メチルベンジル)-1-ピペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル1.05gを得る。

元素分析

	C	H	N
計算値(%)	72.83	6.36	16.18
実測値(%)	72.92	6.51	16.07

実施例 117

6-(1-ピペラジニル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル1.2g、炭酸水素カリウム1.17g、DMF 20mlの混合物に3,4-メチレンジオキシベンジルクロライド785mgを加えて80~90℃にて3.5時間撹拌する。多量の飽和食塩水に注ぎクロロホルムにて抽出する。水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、クロロホルムを留去後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製後、6-[4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)-1-ピペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル0.2gを得る。

元素分析

	C	H	N
計算値(%)	69.04	6.30	11.51
実測値(%)	68.89	6.43	11.42

実施例 118

5-(1-ピペラジニル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル1.0gをDMF 10ml及びトリエチルアミン0.85mlの混合溶液に加え、室温撹拌下にp-トルエンスルホニルクロライド1.07gのDMF 5ml溶液を徐々に滴下する。さらに同温度にて30分撹拌する。多量の飽和食塩水に注ぎクロロホルムにて抽出する。水洗後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、クロロホルムを留去する。残渣結晶をDMFで再結晶し、mp 302~304℃の5-[4-(p-トルエンスルホニル)-1-ピペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル800mgを得る。

無色粉末状品

元素分析

	C	H	N
計算値(%)	54.37	6.15	13.59
実測値(%)	54.23	6.24	13.43

実施例 120

6-(1-ピペラジニル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル1g、DMF 30ml、炭酸カリウム900mgの混合物にブチルブロマイド2mlを加えて80℃にて2.5時間撹拌する。多量の飽和食塩水に注ぎクロロホルムにて抽出する。水洗後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、クロロホルムを留去する。残渣をシリカゲルクロマト精製後HCl/M.OHにて塩酸塩とし、メタノールで再結晶し、mp 279~281℃(分解)の6-(4-ブチル-1-ピペラジニル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル・塩酸塩・水和物700mgを得る。

元素分析

元素分析

	C	H	N
計算値(%)	62.34	5.97	10.91
実測値(%)	62.43	5.89	10.79

実施例 119

6-(1-ピペラジニル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル1.0gをDMF 10mlとトリエチルアミン0.85mlの混合溶液に加え室温撹拌下にメタンスルホニルクロライド440mgのDMF 5ml溶液を徐々に滴下する。さらに同温度にて30分撹拌する。多量の水に注ぎクロロホルムにて抽出する。水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、クロロホルムを留去する。残渣結晶をメタノールで再結晶し、mp 241.5~243℃の6-[4-(メタンスルホニル)-1-ピペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル0.17gを得る。

無色粒状品

C H N

計算値(%)	61.46	7.53	12.65
実測値(%)	61.34	7.45	12.51

実施例120と同様にして前記実施例15及び39の化合物を得る。

実施例 121

5-(1-ピペラジニル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル1g、DMF 20ml、炭酸カリウム1.7gの混合物にエチルブロマイド450mgを加えて70~100℃にて4.5時間撹拌する。多量の水に注ぎクロロホルムにて抽出する。水洗後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、クロロホルムを留去する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー精製後、HCl/M.OHにて塩酸塩とし、メタノールで再結晶し、mp 293~296℃(分解)の5-(4-エチル-1-ピペラジニル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル・1塩酸塩0.14gを得る。

元素分析

	C	H	N
計算値(%)	61.01	7.46	14.24
実測値(%)	61.08	7.41	14.19

実施例 122

6-(1-ピペラジニル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル1g、DMF 15ml、炭酸カリウム1.82gの混合物にアリルブロマイド500mgを加えて室温にて2時間攪拌する。多量の水に注ぎクロロホルムにて抽出する。水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、クロロホルムを留去する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー精製後、クロロホルム-エーテルで再結晶し、mp 175~176℃の6-(4-アリル-1-ピペラジニル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル0.43gを得る。

無色リン片状晶

元素分析

	C	H	N
計算値(%)	71.38	7.06	15.61
実測値(%)	71.23	7.14	15.48

実施例 124

6-(1-ピペラジニル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル1g、DMF 30ml、炭酸水素ナトリウム900mgの混合物に3-メチルアリルブロマイドを加えて100℃にて2.5時間攪拌する。多量の飽和食塩水に注ぎクロロホルムにて抽出する。水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、クロロホルムを留去する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー精製後、HCl/MOHにて塩酸塩とし、メタノールで再結晶し、mp 242~245℃(分解)の6-[4-(2-ブテニル)-1-ピペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル・2塩酸塩0.4gを得る。

無色リン片状晶

元素分析

	C	H	N
計算値(%)	70.84	7.75	15.50
実測値(%)	70.73	7.81	15.38

実施例 123

5-(1-ピペラジニル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル1g、DMF 30ml、炭酸ナトリウム900mgの混合物にブロパルチルブロマイド491mgを加えて80℃にて3時間攪拌する。多量の飽和食塩水に注ぎクロロホルムにて抽出する。水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、クロロホルムを留去する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー精製後、クロロホルムで再結晶し、mp 225~226℃の5-[4-(2-プロピニル)-1-ピペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル0.1gを得る。

淡黄色粉末状晶

元素分析

	C	H	N
計算値(%)	56.98	7.03	11.73
実測値(%)	56.92	6.72	11.77

実施例 125

6-[4-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-1-ピペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル500mg、60%油性水素化ナトリウム70mgをDMF 5ml中に混和し、室温で1時間攪拌のち、塩化ベンジル0.17mlのDMF 3ml溶液を徐々に滴下し、室温で4時間攪拌する。反応液を多量の水に投入し有機物質をクロロホルム抽出し、クロロホルム層を水洗、脱水しクロロホルムを留去する。残留物をエタノールより再結晶して1-ベンジル-6-[4-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-1-ピペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル・1/2水和物150mgを得る。

mp 131.5~132.5℃

黄色粉末状品

元素分析

	C	H	N
計算値(%)	70.43	6.52	8.50
実測値(%)	70.60	6.45	8.46

実施例 125と同様にして前記実施例35の化合物を得る。

実施例 126

5-[4-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-1-ピペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル1.96g、ナトリウムアミド0.20gをDMF 60ml中に混和し、室温で2時間攪拌のち、アリルクロライド0.67gを加え室温で10時間攪拌する。反応液を飽和食塩水150ml中に投入し有機物質をクロロホルム抽出し、クロロホルム層を水洗、脱水しクロロホルムを留去する。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製する。メタノール-エーテルより再結晶して、

する。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製する。エタノールより再結晶して1-(2-プロピニル)-6-[4-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-1-ピペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル0.34gを得る。

m.p. 152~154℃

淡黄色針状品

元素分析

	C	H	N
計算値(%)	69.27	6.28	9.69
実測値(%)	69.36	6.39	9.57

実施例 128

6-アミノカルボスチリル2.5g、ビス(β-プロピエチル)アミン・臭化水素酸塩5.0g及びDMFの混合物を80~90℃にて3時間攪拌する。室温まで冷却後炭酸ナトリウム8.2gを加え、80~90℃にて4時間攪拌する。室温まで冷却し、析出晶をろ取、エタノールで洗浄、乾燥し、

1-アリル-5-[4-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-1-ピペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル・水和物1.76gを得る。

m.p. 120~122℃

無色粒状品

元素分析

	C	H	N
計算値(%)	67.57	6.53	9.46
実測値(%)	67.49	6.59	9.38

実施例 127

6-[4-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-1-ピペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル1.96g、50%油性水素化ナトリウム0.25gをDMF 60ml中に混和し、室温で2時間攪拌のち、プロパニルクロライド0.66gを加え室温で7時間攪拌する。反応液を飽和食塩水150ml中に投入し有機物質をクロロホルム抽出し、クロロホルム層を水洗、脱水しクロロホルムを留去

エタノール-水から再結晶して6-(1-ピペラジニル)カルボスチリル・臭化水素酸塩2.2gを得る。

m.p. 300℃以上

淡黄色粒状品

実施例 129

6-(1-ピペラジニル)カルボスチリル・臭化水素酸塩2gをDMF 20mlに懸濁し、トリエチルアミン2.34mlを加え、室温攪拌下に3,4-メチレンジオキシベンゾイルクロライド1.43gのDMF 2ml溶液を徐々に滴下する。滴下後、室温にて30分攪拌後、多量の水に注ぎ、析出する結晶をろ取する。乾燥後シリカゲルカラムにて精製し、クロロホルム-メタノールで再結晶し、m.p. 266~267℃(分解)の6-[4-(3,4-メチレンジオキシベンゾイル)-1-ピペラジニル]カルボスチリル1.9gを得る。

黄色粉末状品

実施例 130

7-アミノ-3,4-ジヒドロカルボスチリル
2.3g、ビス(β -ブロモエチル)アミン・臭化
水素酸塩4.8g及びメタノール200mlの混合物
を8時間、攪拌還流する。室温まで冷却後炭酸ナ
トリウム7.52gを加え、さらに8時間、攪拌還
流する。メタノールを減圧留去し、残渣にイソラ
ロパノールを加え、冷却し、析出晶を濾取し、エ
タノールにて3回再結晶し、無色粒状品の7-(
1-ピペラジニル)-3,4-ジヒドロカルボス
チリル・臭化水素酸塩1.5gを得る。

m.p. 174~177℃

実施例 131

7-(1-ピペラジニル)-3,4-ジヒドロカル
ボスチリル・臭化水素酸塩800mgをDMF 10
mlに溶解し、トリエチルアミン1.2mlを加え、室
温にて攪拌下4-クロロベンゾイルクロライド
730mgのDMF 2ml溶液を徐々に滴下する。滴

m.p. 300℃以上

無色針状晶

実施例 133

8-アミノカルボスチリル15.47g及びビス
(β -ブロモエチル)アミン・臭化水素酸塩
3.3gをDMFに懸濁し、70~80℃にて10
時間攪拌する。これに炭酸ナトリウム5.1gを加
え、同温度で7時間攪拌する。溶媒を減圧留去後、
残渣にメタノールを加え結晶化すると粗結晶が得
られる。これをメタノール-エーテルより再結晶
して8-(1-ピペラジニル)カルボスチリル・
臭化水素酸塩5.1gを得る。

m.p. 300℃以上

無色鱗片状晶

実施例 134

8-(1-ピペラジニル)カルボスチリル0.7
g及び炭酸水素^ナトリウム0.2gをDMF 5mlに懸
濁し、室温で30分攪拌する。この液にトリエチ

ルアミン0.4mlを加え、2-クロロベンゾイルクロ
ライド0.47gのDMF 5ml溶液を滴下し、室
温でさらに30分攪拌する。反応混合物を飽和重
曹水に注ぎ込み、クロロホルム抽出する。有機層
を水洗し、次いで飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナト
リウムで乾燥後溶媒を減圧留去し、エーテルを加
えて結晶化する。エタノールより再結晶して8-
[4-(2-クロロベンゾイル)-1-ピペラジ
ニル]カルボスチリル0.24gを得る。

m.p. 289~291℃

無色粉末状晶

実施例 132

8-アミノ-3,4-ジヒドロカルボスチリル
7.5g及びビス(β -ブロモエチル)アミン・
臭化水素酸塩15.9gをメタノールに懸濁し、加
熱還流下に9時間攪拌する。これに炭酸ナトリウ
ム2.5gを加え、加熱還流下にさらに8時間攪拌す
る。氷水浴で1時間攪拌後、析出晶を濾取して粗
結晶を得、これをメタノール-エーテルにて再結
晶して8-(1-ピペラジニル)-3,4-ジヒド
ロカルボスチリル・臭化水素酸塩2.4gを得る。

ルアミン0.4mlを加え、2-クロロベンゾイルクロ
ライド0.47gのDMF 5ml溶液を滴下し、室
温でさらに30分攪拌する。反応混合物を飽和重
曹水に注ぎ込み、クロロホルム抽出する。有機層
を水洗し、次いで飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナト
リウムで乾燥後溶媒を減圧留去し、エーテルを加
えて結晶化する。エタノールより再結晶して8-
[4-(2-クロロベンゾイル)-1-ピペラジ
ニル]カルボスチリル0.24gを得る。

m.p. 239~240.5℃

無色針状晶

実施例 135

(a) 6-アミノ-3,4-ジヒドロカルボスチリル
9.36gをメタノール70mlに溶解し、ジ- β -
ブロモエチルエーテル13.5gを加えて10
時間攪拌還流を行う。冷後、炭酸カリウム3.06
gを加えて10時間還流後、冷却し析出結晶を
濾取する。結晶を40mlの水に溶解し、希水酸

化ナトリウム溶液にて、弱アルカリ性とする。母液を留去し、残渣にイソプロパノールを加えて析出結晶を回収する。4.7gの6-(4-モルホリノ)-3,4-ジヒドロカルボスチリルを得る。IR及びNMRスペクトルより確認した。

元素分析

	C	H	N
計算値(%)	67.24	6.90	12.07
実測値(%)	67.12	7.02	11.98

(4) 6-モルホリノ-3,4-ジヒドロカルボスチリル2.32g、4-メトキシベンジルアミン14.7gを封管中に入れ170~200℃で5時間加熱する。減圧蒸留で4-メトキシベンジルアミンを留去し、残物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離精製しエタノールより再結晶するとmp 196~198℃無色針状晶の6-[4-(4-メトキシベンジル)-1-ピペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル8.1gを得る。

を得る。

元素分析

	C	H	N
計算値(%)	71.79	7.12	11.97
実測値(%)	71.62	7.21	11.82

実施例136と同様にして、前記実施例1、2、6、15、28~31、39、42~49、128、130、132、133の化合物を得る。

実施例 137

(4) 6-アミノ-3,4-ジヒドロカルボスチリル8.1gにエチレンクロヒドリン8.2gを加えて約160℃にて10時間攪拌する。放冷後、反応液に10N-NaOH水100mlを加えて分液し、有機層をKOHで乾燥する。KOHを除去し、母液を減圧蒸留する。6-[ビス-(2-ヒドロキシエチルアミノ)]-3,4-ジヒドロカルボスチリル9.0gを得る。IR及びNMRスペクトルより確認した。

チリル0.35gが得られる。

元素分析

	C	H	N
計算値(%)	71.79	7.12	11.97
実測値(%)	71.65	6.98	12.10

実施例135と同様にして前記実施例1、2、6、15、28~31、39、42~49、128、130、132、133の化合物を得る。

実施例 136

6-[ビス-(2-クロロエチル)アミノ]-3,4-ジヒドロカルボスチリル14.5gと4-メトキシベンジルアミン8.0g、メタノール70mlの混合物を15時間攪拌還流する。冷後炭酸ナトリウム3.06gを加えて8時間攪拌還流する。冷後析出する結晶を回収する。エタノールより再結晶して、mp 196~198℃、無色針状晶の6-[4-(4-メトキシベンジル)-1-ピペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル8.1gを得る。

元素分析

	C	H	N
計算値(%)	62.40	7.20	11.20
実測値(%)	62.27	7.09	11.34

(4) 6-[ビス-(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-3,4-ジヒドロカルボスチリル9g、4-メトキシベンジルアミン4.1g及びホリリン酸7.6gの混合物を160~170℃にて約6時間反応させる。その後反応液を放冷し、水約500mlを滴下し溶解する。48%水酸化ナトリウムで中和し、クロロホルムで抽出する。炭酸カリウムで脱水後、クロロホルムを留去し、エタノールより再結晶して、mp 196~198℃、無色針状晶の6-[4-(4-メトキシベンジル)-1-ピペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル8gを得る。

元素分析

	C	H	N
計算値(%)	71.79	7.12	11.97
実測値(%)	71.91	7.01	11.86

実施例137と同様にして前記実施例1、2、6、15、28~31、39、42~49、128、130、132、133の化合物を得る。

実施例 138

6-アミノ-3,4-ジヒドロカルボステリル2.7g、*N,N*-(ジ-2-ヒドロキシエチル)-3,4-ジメトキシベンズアミド5.9g及び85%リン酸8.6gを攪拌下165~175℃にて4.5時間反応させた。放冷後水約50mlを滴下溶解し、48%水酸化ナトリウム水溶液で中和し、クロロホルムで抽出する。炭酸カリウムで脱水後、クロロホルムを留去し、エタノール-クロロホルムで再結晶して4.7gの6-[4-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-1-ピペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボステリルを得た。

IR及びNMRスペクトルより確認した。

元素分析

	C	H	N
計算値(%)	44.44	4.53	11.52
実測値(%)	44.32	4.61	11.43

(d) *N*-(β -フロムフロピオニル)-*p*-アミノアニリン14.0g、ビス-(β -フロモエル)アミン・1臭化水素塩18g、メタノール70mlの混合物を15時間攪拌還流する。冷後炭酸ナトリウム3.06gを加えて8時間攪拌還流する。冷後析出する結晶を濾取し、メタノールで洗浄して5.3gの*N*-(β -フロムフロピオニル)-*p*-ピペラジニル-アニリンを得た。

IR及びNMRスペクトルより確認した。

元素分析

	C	H	N
計算値(%)	50.00	5.77	13.46
実測値(%)	49.91	5.69	13.41

m.p. 238~239.5℃

無色粒状品

元素分析

	C	H	N
計算値(%)	66.84	6.33	10.63
実測値(%)	66.95	6.23	10.51

実施例138と同様にして前記実施例1、2、4~91、128、130、132、133の化合物を得る。

実施例 139

(a) *p*-アミノアニリン7.02gをトルエン150mlに溶解し、トリエチルアミン9.12mlを加える。次に β -フロムフロピオニルクロライド11gのトルエン30ml溶液を攪拌下80℃で滴下する。続いて30分間反応させた後着色ハルツ状物を除去し、水洗、乾燥、溶媒留去して油状物として*N*-(β -フロムフロピオニル)-*p*-アミノアニリンを得る。収量10.1g、

(c) *N*-(β -フロムフロピオニル)-*p*-ピペラジニル-アニリン2.2g及び粉碎した無水塩化アルミニウム28gを二硫化炭素50mlに懸濁し、4時間加熱還流する。反応液を氷水中に投入し、析出物を濾取、水洗、エーテル洗浄のち臭化水素酸塩としメタノール-水より再結晶して、0.9gの6-(1-ピペラジニル)-3,4-ジヒドロカルボステリル・1臭化水素酸塩を得る。

m.p. 289~293℃(分解)

(メタノール-水)

無色針状品

元素分析

	C	H	N
計算値(%)	50.00	5.77	13.46
実測値(%)	49.96	5.81	13.51

実施例139と同様にして前記実施例2~91、128、130、¹³²133の化合物を得る。

実施例 140

ジメチルホルムアミド100mlに3,4-ジメトキシ安息香酸2.6gと1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデセン-7 1.65gをジメチルホルムアミド100mlに加えて、外部氷冷撹拌下にクロロ酢酸イソブチル1.5mlを滴下する。滴下後30分撹拌し、これに6-(1-ピペラジニル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル2.3gをジメチルホルムアミド40mlにとかした溶液を加えて、室温にて5時間撹拌する。反応後、溶媒を留去し残渣をクロロホルム約300mlで抽出し、希 NaHCO_3 水、水、希塩酸、水で洗浄する。クロロホルムを留去後、残渣をエタノール-クロロホルムから再結晶して、mp 238~239.5℃の6-[4-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-1-ピペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル1.7gを得る。

無色粒状晶

ル420μを得た。

無色粒状晶

実施例141と同様にして前記実施例62の化合物を得る。

実施例 142

2-ニトロ-5-ピペラジニルケイ皮酸エチルエステル・塩酸塩3.5gをエチルアルコール150ml及び水45mlの混合溶媒に溶解し、水酸化ナトリウム水溶液にてpH≒7としてラネーニツケル触媒2gを加え、ガラス製オートクレーブ中に入れる。水素圧5kg/cm²を加え、80℃にて4時間撹拌する。水素を除いた後溶液を取り出し、触媒を除去後溶液を濃縮乾固し、残渣にメチルアルコールを加えて結晶化させ、析出結晶を濾過する。メタノールより再結晶し、6-(1-ピペラジニル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル1.3gを得る。

mp 224~231.5℃

元素分析

	C	H	N
計算値(%)	66.84	6.33	10.63
実測値(%)	66.72	6.45	10.52

実施例140と同様にして前記実施例4、7~14、16~26、32~38、41、50~61、63~91の化合物を得る。

実施例 141

無水酢酸1.22ml、辛酸0.5mlの混合物を50~60℃にて2時間撹拌する。室温まで冷却し、5-ピペラジニル-3,4-ジヒドロカルボスチリル1.0gを徐々に加える。反応物は固化する。ジクロロメタン5mlを加えて室温にて2時間撹拌する。多量の水を加えクロロホルムにて抽出する。水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥しクロロホルムを留去する。残渣をメタノールで再結晶して、mp 263~265℃の5-(4-ホルミル-1-ピペラジニル)-3,4-ジヒドロカルボスチリルを得る。

実施例 143

2-ニトロ-5-[4-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-1-ピペラジニル]ケイ皮酸8.8gをDMF 88mlに溶解し、ラネーニツケル触媒1.6gを加え、パールにて水素圧3kg/cm²を加え、80℃にて4時間反応する。水素を除いた後、内溶液を取り出し、触媒を除去後溶液を濃縮乾固し、残渣にメタノールを加え結晶化させる。析出結晶を濾取し、DMFで再結晶し、さらにクロロホルム-メタノール混合溶媒にて再結晶して6-[4-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-1-ピペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル5.8gを得る。

mp 238~239.5℃

実施例143と同様にして実施例2、4~49、64~66、73~87、90、91、130、132の化合物を得る。

実施例 144

6-ピペラジニル-3,4-ジヒドロカルボスチリル・1臭化水素酸塩1.0gをDMFに懸濁し、炭酸水素ナトリウム296mgを加えて室温にて攪拌(30分)し、6-ピペラジニル-3,4-ジヒドロカルボスチリルとし、次にトリエチルアミン0.62mlを加えた後、4-アセチルオキシベンソイルクロライド605mgのDMF5mlに溶液を徐々に滴下する。滴下後、室温にて1時間攪拌する。多量の水に注ぎクロロホルムで抽出する。飽和炭酸水素ナトリウム、水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。クロロホルムを留去し、6-[4-(4-アセチルオキシベンソイル)-1-ピペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリルを得る。

元素分析($C_{22}H_{23}N_3O_4$ として)

	C	H	N
計算値(%)	67.16	5.89	10.68

[4-(3,4-ジメトキシベンソイル)-1-ピペラジニル]アニリン5gを室温攪拌下60%硫酸50mlに徐々に加える。2時間反応をつづける。反応液を10N-NaOHで中和し、析出物をろ取、水洗後クロロホルム-メタノールで再結晶してmp 265-266.5℃(分解)の6-[4-(3,4-ジメトキシベンソイル)-1-ピペラジニル]カルボスチリル230mgを得る。

黄色粒状晶

元素分析($C_{22}H_{23}N_3O_4$ として)

	C	H	N
計算値(%)	67.16	5.89	10.68
実測値(%)	67.03	5.78	10.81

実施例145と同様にして前記実施例50~53、55~63、67~72、88、89、128、133の化合物を得る。

実測値(%) 67.04 5.98 10.49

実施例 145

(a) p-[4-(3,4-ジメトキシベンソイル)-1-ピペラジニル]アニリン11gをベンゼン100mlに溶解し、トリエチルアミン4.56mlを加える。次に還流下p-メトキシアクリル酸クロライド3.94gのベンゼン20ml溶液を滴下する。滴下後1時間還流する。反応終了後反応液を水洗、乾燥、溶媒留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製してN-(p-メトキシアクリロイル)-p-[4-(3,4-ジメトキシベンソイル)-1-ピペラジニル]アニリン10gを得る。

元素分析($C_{23}H_{27}N_3O_5$ として)

	C	H	N
計算値(%)	64.92	6.40	9.88
実測値(%)	64.77	6.51	9.75

(b) N-(p-メトキシアクリロイル)-p-

実施例 146

6-プロム-3,4-ジヒドロカルボスチリル5.6g、4-(3,4-ジメトキシベンソイル)-1-ピペラジニル2.9g、炭酸カリウム1.8g及び銅粉0.2gを3-メトキシブタノール60mlに混和し、5時間還流する。反応液をろ過し、母液を減圧濃縮乾固し、残渣をメタノール-クロロホルムで抽出する。クロロホルム層を留去し、得られる残渣をプレパラティブシリカゲル薄層クロマトグラフィーにより精製する。クロロホルム-エタノールで再結晶し、mp 238~239.5℃の6-[4-(3,4-ジメトキシベンソイル)-1-ピペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル489mgを得る。

無色粒状晶

元素分析($C_{22}H_{25}N_3O_4$ として)

	C	H	N
計算値(%)	66.84	6.33	10.63

実測値(%) 66.70 6.48 10.53

実施例146と同様にして前記実施例1、2、4~91、128、130、132、133の化合物を得る。

実施例 147

3-[2-アミノ-5-[4-(3,4-ジメトキシベンゾイル)ピペラジノ]フェニル]プロピオン酸1gをクロロホルムとメタノールとの混合溶媒に溶解し、濃塩酸1mlを加え、室温にて1時間攪拌する。溶媒を留去し、エタノール-クロロホルムにて再結晶して6-[4-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-1-ピペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル500mgを得る。

mp 238~239.5℃

無色粒状晶

実施例147と同様にして前記実施例1、2、4~49、64~66、73~87、128、130、132、133の化合物を得る。

50mlに溶解し、5%パラジウム炭素0.5gを加え、パールにて水素圧3kg/cm²を加え、80℃にて4時間反応させる。水素を除いた後内溶液を取り出し触媒を除去後溶液を半量濃縮し、多量の水にあげる。析出結晶を採取し、エタノール-クロロホルムにて再結晶し、6-[4-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-1-ピペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル2.9gを得る。

mp 238~239.5℃

無色粒状晶

実施例149と同様にして前記実施例1、2、4~49、64~66、73~87、130、132の化合物を得る。

薬理試験

(a) 体重8~13kgの雌雄雑種成犬にベントラルピタールのナトリウム塩を30mg/kgの割合で静脈内投与し、麻酔にかける。ヘパリンのナトリウム塩を1000U/kgの割合で静脈内投与

実施例 148

3-[2-アミノアセチル-5-[4-(3,4-ジメトキシベンゾイル)ピペラジノ]フェニル]プロピオン酸10gをジフェニルエーテル100mlに溶解し、90~100℃にて攪拌する。8時間反応後水にあげ、析出晶を採取する。これよりシリカゲルカラムクロマトにより分離し、メタノール-クロロホルムより再結晶して6-[4-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-1-ピペラジニル]カルボスチリルを得る。収量1.2g

mp 265~266.5℃(分解)

黄色粒状晶

実施例148と同様にして前記実施例50~53、55~63、67~72、128、133の化合物を得る。

実施例 149

2-アミノ-5-[4-(3,4-ジメトキシベンゾイル)ピペラジノ]ケイ皮酸5gをDMF

後脱血致死させ、心臓をロツク液中に摘出する。右冠状動脈より洞結節動脈に向つてカニューレを挿入し、右心房をカニューレと共に摘出する。次いで予めベントラルピタールのナトリウム塩(30mg/kg、静脈内投与)により麻酔し、ヘパリン処理(1000U/kg、静脈内投与)した体重18~27kgの雌雄雑種成犬の頸動脈から血液を、パリスタリツクポンプを介して右冠状動脈に挿入したカニューレに導き、右心房を灌流する。灌流圧は100mmHgの定圧とする。右心房の運動は静止張力2g下で、力変位変換器を介して心房筋の収縮力を測定する。冠動脈血流量は電磁流量計を用いて測定する。全ての記録はインク書き記録計上に記録させる。尚この方法の詳細は千葉らにより報告されている[*Japan, J. Pharmacol.*, 25, 433~439 (1975)、*Naunyn-Schmiedberg's Arch. Pharmacol.*, 289, 315~325 (1975)]。

供試化合物は、右冠状動脈に挿入したカニューレに近接して接続したゴムチューブを介して動脈内に10~30 μ lの容量で注射する。供試化合物の陽性変力作用は化合物投与前の発生張力に対する多変化として表わし、また冠血流の変化は投与前からの絶対値(ml/min)として表わす。結果を下記第1表に示す。

- (d) 体重8~13 kg の雄雄雑種成犬にベントラルピタールのナトリウム塩を30 mg/kg の割合で静脈内投与し、麻酔にかける。ヘパリンのナトリウム塩を1000 U/kg の割合で静脈内投与後脱血致死させ、心臓を摘出する。標本は主に乳頭筋及び心室中隔から成り、前中隔動脈に挿入したカニューレより、供血犬から導かれた血液で100 $mmHg$ の定圧で灌流される。供血犬は体重18~27 kg で、予めベントラルピタール・ナトリウム塩30 mg/kg を静脈内投与して麻酔し、ヘパリン・ナトリウム塩1000 U/kg

を静脈内投与しておく。双極電極を用い、値の1.5倍の電圧(0.5~3 V)、刺激幅5 $msec$ 及び刺激頻度毎分120回の矩形波で乳頭筋を刺激する。乳頭筋の静止張力は1.5 g で、乳頭筋の発生張力は力変位交換器を介して測定する。前中隔動脈の血流量は電磁流量計を用いて測定する。発生張力及び血流量の記録はインク書き記録計上に記録する。尚、この方法の詳細は遠藤と橋本により既に報告されている(*Am. J. Physiol.*, 218, 1459~1463, 1970)。

供試化合物は10~30 μ lの容量で4秒間で動脈内投与する。供試化合物の変力作用は薬物投与前の発生張力に対する多変化として表わす。冠血流量に対する作用は投与前からの絶対値の変化(ml/min)として表わす。結果を下記第2表に示す。

供試化合物名

- 6-[4-(3,4-ジメトキシベンソイル)

- 1-ピペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル
- 6-[4-(4-メトキシベンソイル)-1-ピペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル
- 6-(4-アセチル-1-ピペラジニル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル
- 6-[4-(4-メトキシベンゾイル)-1-ピペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル
- 6-[4-(3,4,5-トリメトキシベンソイル)-1-ピペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル
- 5-[4-(3,4,5-トリメトキシベンソイル)-1-ピペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル
- 6-[4-(4-クロロベンゾイル)-1-ピペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル
- 6-(1-ピペラジニル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル
- 6-[4-(4-ニトロベンソイル)-1-ピペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル
- 6-[4-(4-アミノベンソイル)-1-ピペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル

11. 6-[4-(3,4-メチレンジオキシベンソイル)-1-ピペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル
12. 6-[4-(4-フロロベンソイル)-1-ピペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル
13. 6-[4-(4-シアノベンソイル)-1-ピペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル
14. 5-[4-(3,4-ジメトキシベンソイル)-1-ピペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル
15. 8-メトキシ-6-[4-(3,4-ジメトキシベンソイル)-1-ピペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル
16. 1-メチル-6-[4-(3,4-ジメトキシベンソイル)-1-ピペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル
17. 6-(4-フロイル-1-ピペラジニル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル
18. 6-(4-ベンソイル-1-ピペラジニル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル
19. 1-ベンゾイル-6-[4-(3,4-ジメトキシベンソイル)-1-ピペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル・水和物
20. 6-[4-(2-フェネチル)-1-ピペラ

- ジニル〕-3,4-ジヒドロカルボスチリル・1塩酸塩
21. 6-(4-ホルミル-1-ピペラジニル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル
22. 6-(4-エトキシカルボニルメチル-1-ピペラジニル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル
23. 6-(4-エトキシカルボニル-1-ピペラジニル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル
24. 6-[4-(3-クロロベンゾイル)-1-ピペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル
25. 6-(4-メタンスルホニル-1-ピペラジニル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル
26. 6-[4-(4-メチルベンジル)-1-ピペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル
27. 5-[4-(3,4-ジクロロベンゾイル)-1-ピペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル・1塩酸塩・1水和物
28. 6-[4-(3,5-ジニトロベンゾイル)-1-ピペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル
29. 6-(4-アリル-1-ピペラジニル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル
30. 5-[4-(2-プロピニル)-1-ピペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル
31. 5-(4-エチル-1-ピペラジニル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル・1塩酸塩
32. 1-アリル-5-[4-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-1-ピペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル・水和物
33. 1-(2-プロピニル)-6-[4-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-1-ピペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル
34. 5-[4-(p-トルエンスルホニル)-1-ピペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル
35. 6-[4-(4-メチルチオベンゾイル)-1-ピペラジニル]-カルボスチリル
36. 6-[4-(3-ピリジルカルボニル)-1-ピペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル
37. 6-[4-(4-メトキシフェニルアセチル)-1-ピペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル・水和物
38. 6-(4-フェニルプロピオニル-1-ピペラジニル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル
39. 8-[4-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-1-ピペラジニル]カルボスチリル
40. 5-[4-(4-ヒドロキシベンゾイル)-1-ピペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル
41. 6-[4-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-1-ピペラジニル]カルボスチリル
42. 6-[4-(3-クロロベンゾイル)-1-ピペラジニル]カルボスチリル
43. 6-[4-(3,4-メチレンジオキシベンゾイル)-1-ピペラジニル]カルボスチリル
44. 6-[4-(4-ニトロベンゾイル)-1-ピペラジニル]カルボスチリル
45. 6-[4-(4-シアノベンゾイル)-1-ピペラジニル]カルボスチリル
46. 6-(4-ベンゾイル-1-ピペラジニル)カルボスチリル
47. 6-[4-(4-クロロベンゾイル)-1-ピペラジニル]カルボスチリル
48. 6-[4-(3,4,5-トリメトキシベンゾイル)-1-ピペラジニル]カルボスチリル
49. 6-(4-エトキシカルボニル-1-ピペラジニル)カルボスチリル
50. 6-[4-(4-アミノベンゾイル)-1-ピペラジニル]カルボスチリル
51. 6-[4-(4-ホルミル)-1-ピペラジニル]カルボスチリル
52. 5-(4-ベンジル-1-ピペラジニル)-3,4-カルボスチリル・1塩酸塩
53. 7-[4-(3,4-メチレンジオキシベンゾイル)-1-ピペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル
54. 7-[4-(3,4,5-トリメトキシベンゾイル)-1-ピペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル
55. 7-[4-(2-クロロベンゾイル)-1-ピペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル
56. 7-(4-フェニルプロピオニル-1-ピペラジニル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル
57. 7-[4-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-1-ピペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル
58. パバベリン(対照化合物)
59. アムリノン(対照化合物)

第 1 表

供試化合物 番号	投与量 (モル)	心房筋の収縮変化 (% 変化)	冠動脈血流量変化 (ml/分)
1	100 n	79.6	1.2
2	100 n	100	0.8
3	300 n	96	0.8
4	100 n	25	-
5	300 n	83	1.6
6	300 n	35.7	0.8
7	100 n	8.0	-
8	100 n	5.7	0.4
9	100 n	60	1.0
10	300 n	50.0	1.2
11	100 n	46.9	1.6
12	300 n	33	1.6
13	300 n	63.2	0.6
14	300 n	65.9	1.0
15	1 μ	25	1.2
16	300 n	10.7	2.0
17	100 n	53.8	1.2

供試化合物 番号	投与量 (モル)	心房筋の収縮変化 (% 変化)	冠動脈血流量変化 (ml/分)
18	300 n	40	1.6
19	300 n	17.9	2.0
20	500 n	18.5	0.8
21	100 n	122.2	0.4
22	1 μ	15.3	0.4
23	100 n	25.0	0.4
24	100 n	57.1	0.2
25	100 n	24.1	0.3
26	100 n	19.0	0.2
27	300 n	20.0	0.2
28	300 n	14.3	1.4
29	100 n	20.3	0.2
30	100 n	21.4	0.3
31	100 n	20.7	0.2
32	300 n	13	1.2
33	300 n	12	0.8
34	300 n	42	1.1
41	300 n	145	1.4

供試化合物 番号	投与量 (モル)	心房筋の収縮変化 (% 変化)	冠動脈血流量変化 (ml/分)
52	300 n	37.8	-
58	100 n	73.8	2.4

第 2 表

供試化合物 番号	投与量 (モル)	心室筋の収縮変化 (% 変化)	冠動脈血流量変化 (ml/分)
29	1 μ	12.6	1
30	1 μ	11.5	0.5
31	1 μ	15	2
35	100 n	17.4	0.5
36	1 μ	44.4	1.5
37	1 μ	18.4	-
38	300 n	60.7	1
39	1 μ	27.7	2
40	1 μ	17.6	-
42	300 n	56.0	2.5
43	300 n	75.0	1
44	300 n	32.3	3

供試化合物 番号	投与量 (モル)	心室筋の収縮変化 (% 変化)	冠動脈血流量変化 (ml/分)
45	300 n	45.5	1
46	200 n	30.0	1.5
47	1 μ	28.0	4
48	1 μ	38.3	-
49	300 n	56.7	3.5
50	100 n	15.8	0.5
51	100 n	73.3	1
53	1 μ	13.2	3.5
54	1 μ	11.5	4
55	1 μ	17.4	3.5
56	1 μ	14	3
57	1 μ	14.2	3.5
59	1 μ	30.8	-

製剤例 1

6-[4-(3,4-ジメトキシベン
 シル)-1-ピペラジニル]-
 3,4-ジヒドロカルボスチリル

5 mg

デンプン

132 mg

マグネシウムステアレート	18 mg
乳 糖	45 mg
計	200 mg

常法により1錠中、上記組成物の錠剤を製造した。

製剤例 2

6-[4-(4-メトキシベンゾイル)-1-ピペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル	10 mg
デンプン	127 mg
マグネシウムステアレート	18 mg
乳 糖	45 mg
計	200 mg

常法により1錠中、上記組成物の錠剤を製造した。

製剤例 3

6-[4-(4-ニトロベンゾイル)-1-ピペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル	500 mg
ポリエチレングリコール(分子量:4000)	0.3 g

製剤例 4

6-[4-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-1-ピペラジニル]カルボスチリル	5 mg
デンプン	132 mg
マグネシウムステアレート	18 mg
乳 糖	45 mg
計	200 mg

常法により1錠中、上記組成物の錠剤を製造した。

(以上)

代理人 弁護士 三 枝 英 二

塩化ナトリウム	0.9 g
ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート	0.4 g
メタ重亜硫酸ナトリウム	0.1 g
メチル-パラベン	0.18 g
プロピル-パラベン	0.02 g
注射用蒸留水	100 ml

上記パラベン類、メタ重亜硫酸ナトリウムおよび塩化ナトリウムを攪拌しながら80℃で上記の蒸留水に溶解する。得られた溶液を40℃まで冷却し、本発明化合物、つぎにポリエチレングリコールおよびポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートをその溶液中に溶解した。次にその溶液に注射用蒸留水を加えて最終の容量に調製し、適当なフィルターバーを用いて滅菌ろ過することにより滅菌して1mlずつアンプルに分注し、注射剤を調製する。